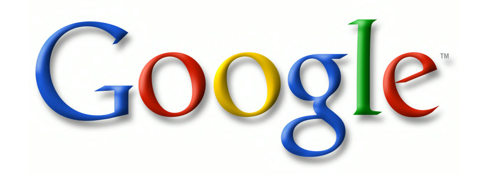
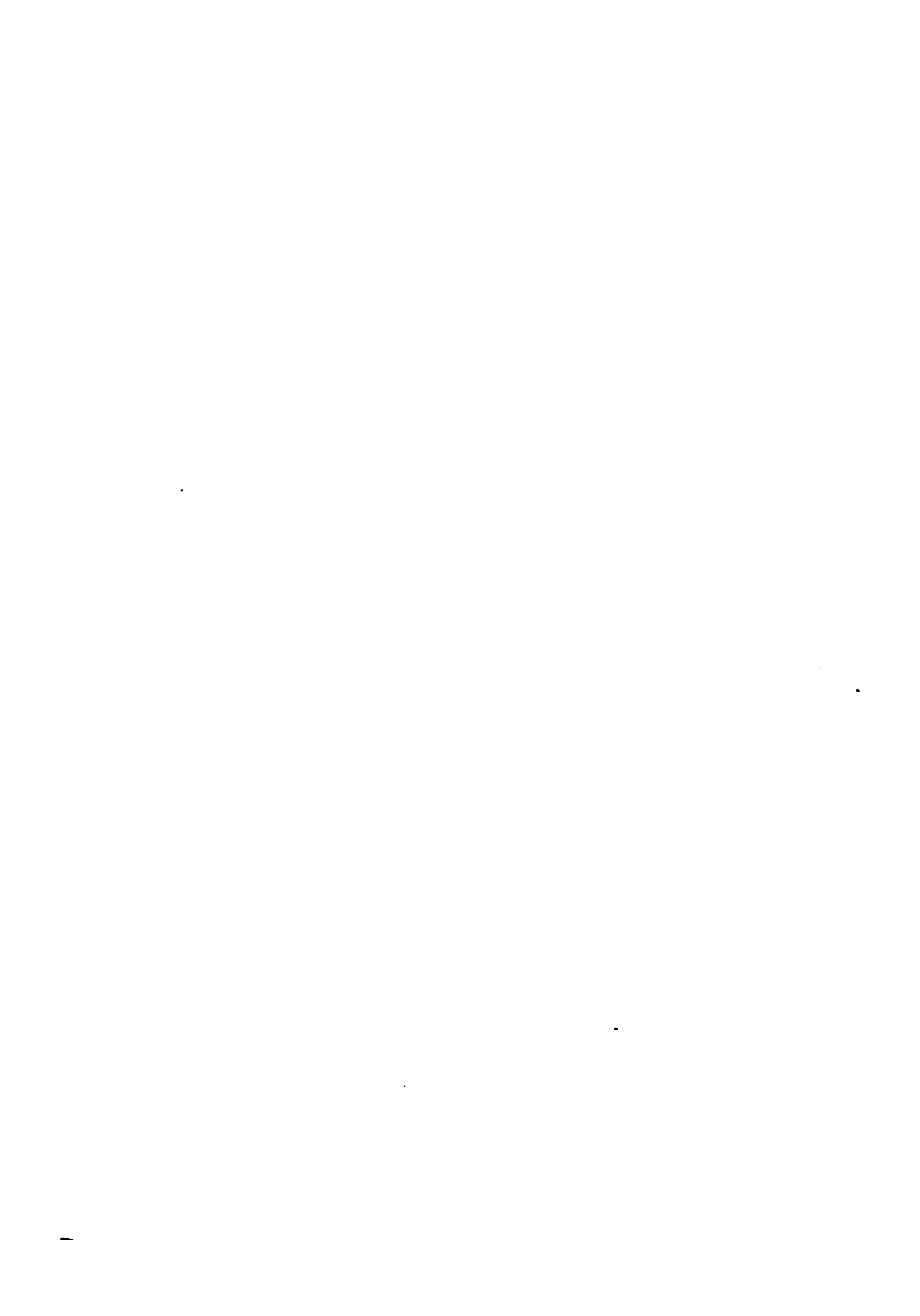




ZEITSCHRIFT

FÜR

BIOLOGIE

VON

W. KÜHNE, UND C. VOIT,

O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN HEIDELBERG, O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN MÜNCHEN.

NEUE FOLGE: SECHZEHNTER BAND.
DER GANZEN REIHE: VIERUNDDREISSIGSTER BAND.

JUBELBAND ZU EHREN VON W. KÜHNE,

REDIGIRT VON H. KRONECKER,

O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN BERN.

MÜNCHEN UND LEIPZIG
DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.
1896.

ZEITSCHRIFT

FÜR

BIOLOGIE

VON

W. KÜHNE, UND C. VOIT,

O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN HEIDELBERG, O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN MÜNCHEN.

NEUE FOLGE: SECHZEHNTER BAND.
DER GANZEN REIHE: VIERUNDDREISSIGSTER BAND.

JUBELBAND ZU EHREN VON W. KÜHNE,

REDIGIRT VON H. KRONECKER,

O. Ö. PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE IN BERN.

MÜNCHEN UND LEIPZIG
DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG.
1896.



Ueber den Kreislauf der Galle im Organismus.

Von

E. Stadelmann

in Berlin.

Wenn wir uns die Analysen über die Zusammensetzung der Galle ansehen, so finden wir in diesen 3 Stoffe, welche für die Galle etwas, so zu sagen, Specifisches haben und unsere Aufmerksamkeit deswegen von vorne herein auf sich lenken, nämlich 1. die Gallensäuren, 2. die Gallenfarbstoffe und 3. das Cholesterin, während alle die übrigen in der Galle enthaltenen Stoffe theils organischer, theils unorganischer Natur, eine untergeordnete Bedeutung haben. Diese letzteren werden mit der Nahrung resp. durch andere Secrete in unverhältnissmässig grösserer Menge als durch die Galle in unseren Verdauungstractus gebracht und dürften irgend eine specifische Wirkung nicht haben, sie mögen daher hier vollständig ausser Acht gelassen werden. Dagegen ist die Frage, was aus jenen 3 Körpern wird, nachdem sie mit der Galle in den Darm gekommen sind, und vor allem mit dem wesentlichsten derselben, nämlich den Gallensäuren, eine ausserordentlich wichtige, und sie interessirt den praktischen Mediciner nicht weniger wie den Physiologen und physiologischen Chemiker, wie ich dies im Verlaufe dieser Abhandlung wohl noch mehrfach darzulegen Gelegenheit haben werde.

Drei Möglichkeiten über den Verbleib jener Stoffe sind denkbar: 1. sie werden in toto mit den Faeces wieder entfernt, 2. sie

werden im Darm zersetzt und ihre Zersetzungsproducte werden a) ebenfalls mit den Faeces entfernt, b) resorbirt und im Körper weiter verwerthet, 3. sie werden unverändert aus dem Darmcanal resorbirt, und was ist dann ihr Schicksal? Jede dieser Möglichkeiten hat ihre Vertreter gefunden, so dass sich eine nicht unerhebliche Literatur an diese ganze Frage knüpft. Da ich[1]) dieselbe schon grösstentheils an einem anderen Orte vor nicht zu langer Zeit zusammengetragen und kritisch gesichtet habe, so möchte ich hier nur über die wesentlichsten Ergebnisse der einzelnen Arbeiten kurz berichten und nur diejenigen Untersuchungen ausführlicher besprechen, die von mir an jener Stelle, auf die ich im Uebrigen verweise, nicht genügend oder gar nicht berücksichtigt worden sind.

I. Die Gallensäuren.

Nach einer Mittheilung von Legg[2]) ist von Bianchi zuerst, vor mehr als 150 Jahren, die Theorie aufgestellt worden, dass die Galle im Darm wieder aufgesogen werde und im Blute kreise. Ausführlicher begründet wurde dieselbe meines Wissens zuerst von Bidder und Schmidt[3]) in ihren berühmten Untersuchungen über die Verdauungssäfte und den Stoffwechsel. Sie haben zur Stütze derselben verschiedenartige Experimente angestellt. Sie beobachteten bald nach der Anlegung von temporären Gallenfisteln und Ableiten der Galle nach aussen bei ihren Versuchsthieren ein Sinken der Gallensecretion und vor allem der festen Bestandtheile derselben und schoben dies auf das Fehlen der Gallenresorption vom Darme aus. Ich habe mich schon an anderer Stelle[4]) bemüht, nachzuweisen, dass diese Experimente von Bidder und Schmidt derartige Schlussfolgerungen nicht zulassen und dass jene beiden Autoren eine Reihe von anderen Gründen nicht mit berücksichtigt haben,

1) »Der Icterus und seine verschiedenen Formen«. Stuttgart, Enke 1891 S. 95–110.

2) Barth-Hosp-Rep. XV. conf. Virch-Hirsch. Jahresber. 1879, I, S. 131.

3) Mitau und Leipzig 1852.

4) »Der Icterus etc.« S. 95 u. 96.

die das beobachtete Factum genügend erklären. Einen weiteren Beweis sehen jene beiden Autoren in folgenden Experimenten. Sie untersuchten bei einem 8 kg schweren Hunde die Faeces auf ihren Gehalt an Gallensäuren und fanden nur minimale Mengen derselben wieder. Dieselben waren demnach entweder resorbirt oder zersetzt. War das letztere der Fall, so musste eine Schwefelbestimmung der Faeces hierüber Auskunft geben, da in der Galle des Hundes nach allgemeiner Annahme (auch nach Bidder und Schmidt) nur Taurocholsäure enthalten ist, also eine S-haltige Substanz.

Als Menge der festen Bestandtheile in der Galle eines 8 kg schweren Hundes werden in 5 Tagen von ihnen 39—52 g angegeben (4—5% der Galle), in diesen waren 2,37 g S (6%!!) enthalten. Diese mussten demnach in den Faeces erwartet werden, es fanden sich aber nur 0,384 g S, wovon noch mehr als die Hälfte auf beigemischte Haare und Epithelien zu beziehen war. Daraus schliessen jene Autoren, dass die Galle nicht zersetzt, sondern zu etwa 7/8 aus dem Darm wieder resorbirt werde. Dafür spricht allerdings noch folgender Umstand. Der von dem Hunde — bei reiner Fleischfütterung — gelieferte Koth betrug nur 40,9 g (lufttrocken), in den Darm waren aber mit der Galle allein an festen Bestandtheilen 39,5 g gelangt und diese bestanden nach der Analyse von Bidder und Schmidt fast ganz aus reinen taurocholsauren Salzen (Taurochols-Na. verlangt 5,95% S, es wurden aber 6% S in der festen Galle gefunden). Wäre nicht diese Galle zum grössten Theil wieder resorbirt worden, so hätten ihre Zersetzungsproducte fast den ganzen Koth allein ausgemacht, was absolut unmöglich anzunehmen ist.

Indessen bin ich doch genöthigt, auf einen Widerspruch in den Analysen der beiden hochverdienten und berühmten Autoren aufmerksam zu machen. Die S-Bestimmung ist unzweifelhaft zu hoch. Die Galle kann unmöglich aus reinem Taurochols.-Natron bestanden haben. Nach allen Erfahrungen und Analysen[1]) anderer Autoren und auch von mir enthält die feste Galle bedeutende Mengen (bis zu 1/2 des Trockengewichtes) anderer

1) Hoppe-Seyler, Physiol. Chemie 1881, S. 302.

organischer und unorganischer Bestandtheile, die theils keinen, theils minimalen S-Gehalt besitzen. Dieser hohe gefundene S-Gehalt wäre also, da es einen anderen Körper mit einer solchen Menge S in der Galle nicht gibt, nur erklärlich, wenn das Taurochols. Natron zum Theil schon in der Galle zersetzt, in Taurin (mit 25% S) und Cholalsäure zerspalten, letztere aber schon wieder resorbirt worden wäre, Vorgänge, die ganz undenkbar sind, wenigstens in der normalen Hundegalle. An einer anderen Stelle (S. 372) ihrer oben citirten Untersuchungen bestimmen Bidder und Schmidt den S-Gehalt des festen Gallenrückstandes (Blasengalle?) auf 5,01 % und den S-Gehalt der gallensauren Salze auf 5,93 (in 100 g wasserfreier Galle waren 84,5 gallensaure Salze). Doch auch diese Schlussfolgerungen, welche Bidder und Schmidt aus ihren Experimenten in Bezug auf die Resorption der Gallensäure ziehen, sind sehr angreifbar. Es liegt, selbst die vollständige Fehlerlosigkeit der ganzen Beobachtungen vorausgesetzt, durchaus im Bereiche der Möglichkeit, wenn man sich den Vorgang in folgender Weise denkt: Die gallensauren Salze, die hier lediglich aus taurocholsauren Verbindungen bestehen sollen, gelangen mit der Galle in den Darm, werden dort, worauf wir noch später ausführlicher zu sprechen kommen, zersetzt, das Taurin wird resorbirt und im Körper anderweitig verwerthet, resp. mit dem Harn als Taurocarbaminsäure, Schwefelsäure, unterschweflige Säure (Salkowski[1]) ausgeschieden, die Cholalsäure zerfällt zum grössten Theil weiter (z. B. Dyslysin?, Choloidinsäure?, Dehydrocholalsäure, Biliansäure, Desoxycholalsäure etc.), zum kleinen Theil wird sie mit den Faeces nach aussen abgeschieden (Hoppe-Seyler[2]). Mit anderen Worten, durch die Experimente von Bidder und Schmidt erscheint die Thatsache einer Resorption unveränderter Gallensäure keineswegs erwiesen.

Hoppe-Seyler[3]), der seine Ansichten im Laufe seiner Untersuchungen nicht unerheblich modificirte, fand, dass sich die

1) Ber. d. deutschen chem. Ges. Bd. 6 u. Virchow's Archiv Bd. 58.
2) Virchow's Archiv 1862, Bd. 24 S. 519.
3) Virchow's Archiv Bd. 25 u. 26.

Taurocholsäure leicht im Darme zersetzt. Die Spaltung beginnt schon im Jejunum, geht aber hauptsächlich im Dickdarm vor sich und ist ein Process, der der Fäulniss analog zu sein scheint. Die Glycocholsäure leistet mehr Widerstand und lässt sich in den Faeces (Rinder) unzersetzt in nicht unerheblicher Menge wiederfinden. In den Faeces eines Hundes, der täglich (nach Bidder und Schmidt) ca. 4,0 taurocholsaures Natron hätte bilden und in den Darm hinein secerniren müssen, fand er die einer Menge von ca. 0,5 Taurocholsäure entsprechende Cholalsäure (0,36) wieder. So war ein zweiter Weg für die Ausscheidung der Gallensäuren sicher gestellt, der durch Zersetzung und Entfernung mit den Faecalmassen, das konnte aber immer nur ein kleiner Theil sein; die Hauptmasse wurde auch nach Hoppe-Seyler aus dem Darme resorbirt und im Blute verbrannt.

Bischoff[1]), welcher nach verschiedenen Methoden die täglich gebildeten Mengen von gallensauren Salzen beim Menschen auf ca. 11,0 berechnet (taurocholsaures und glycocholsaures Natron), fand deren in den entsprechenden Faeces ca. 4,0 wieder, der Rest musste nach ihm resorbirt und im Blute verbrannt sein.

Eine Arbeit von Nawrocky, welche Tappeiner[2]) erwähnt, und die hierher gehört, habe ich nicht auffinden können; er findet sämmtliche in den Darm secernirten Mengen von Gallensäuren im Darme wieder und verwirft demnach die Ansicht von einer Resorption derselben und Verbrennung im Blute. Eine Kritik der Arbeit, die auch Tappeiner im Original nicht zugänglich gewesen ist, ist mir unmöglich. Zu einer gleichen Auffassung kommt auch Leyden[3]) in einer Arbeit, die unter Leitung von W. Kühne gemacht ist. Auch er will sämmtliche gebildete Gallensäuren, die er ausserordentlich niedrig schätzt (der Mensch soll 2—4 g in 24 Stunden bilden, ein Hund von ca. 10 kg nur $\frac{1}{2}$—$\frac{3}{4}$ g), in den Faeces wiedergefunden haben. Es ist vollständig unwiderleglich nachgewiesen, dass die Berechnungen von Leyden über die Gallensäurenproduction und demnach auch seine sämmt-

1) Henle's u. Pfeufer's Zeitschr. f. rat. Medicin Bd. 21.

2) Sitzungsber. d. k. Akademie d. Wiss., 3. Abth., April 1878.

3) Beiträge zur Pathol. des Icterus, Berlin 1866.

lichen Schlussfolgerungen unrichtig sind. Ich lasse mich auf eine ausgiebigere Kritik derselben, die ich schon an anderem Orte[1]) gegeben habe, hier nicht ein und erwähne nur noch, dass auch die in neuester Zeit von Hammarsten[2]) angegebenen Analysen der Galle von Kranken mit Gallenblasenfisteln ausserordentliche Schwankungen, nicht nur der in 24 Stunden ausgeschiedenen Gallenmenge, sondern auch der gallensauren Salze aufweisen, so dass es nicht angeht, Mittelzahlen anzugeben, und dass es annähernd brauchbare zu solchen Experimenten verwendbare Schätzungen der in 24 Stunden von Menschen producirten Gallensäurenmengen nicht gibt. Wahrscheinlich sind allerdings, wie die Schätzungen von Ranke und Bischoff für den Menschen zu hoch, so die von Leyden zu niedrig und Zahlen von 8—10 g für den normalen Menschen als wahrscheinlich anzunehmen, doch sind dieselben als ausserordentlich unsichere anzusehen.

So waren denn die extremen Anschauungen von den verschiedenen Autoren vertreten worden. Neue Wege für die experimentelle Forschung ergaben sich erstens aus dem Nachweis von Gallensäuren im Harne beim Icterus (Hoppe-Seyler[3]), Kühne[4]), Huppert[5]), Bischoff, Leyden etc.), dem sich der Nachweis geringer Gallensäuremengen im Harne sogar des normalen Menschen anschloss (Naunyn[6]), Vogel[7]), Hönne[8]) und Dragendorff), und zweitens aus der Entdeckung von Röhrig[9]) über die Einwirkung der gallensauren Salze auf die Herzaction.

---

1) »Der Icterus etc.« S. 99 u. 100.

2) »Zur Kenntniss der Lebergalle des Menschen«. Separatabdr. Upsala, 15. Juni 1893.

3) a. a. O. und Virchow's Archiv Bd. 13, sowie Centralbl. f. d. medic. Wiss. 1863, No. 22.

4) Virchow's Archiv Bd. 14.

5) Archiv der Heilkunde 1864.

6) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1868.

7) Zeitschr. f. analyt. Chemie Bd. 11.

8) »Ueber die Anwesenheit von Gallensäuren im normalen Harne«. Dissert. Dorpat 1873.

9) Archiv der Heilkunde 1863.

Wie konnten Gallensäuren beim Icterus im Harne und nun gar, wenn auch in minimaler Menge, beim normalen Menschen daselbst auftreten, wenn das Blut die Fähigkeit besitzt, die mit und in ihm circulirenden Gallensäuren zu verbrennen? Zwar greift Hoppe-Seyler und besonders v. Udransky[1]), der mittelst einer besseren Methode als der meist geübten Pettenkofer'schen Reaction, nämlich der Furfurolreaction ebenfalls im normalen Urine, aber vergebens, nach Gallensäuren suchte, die Resultate obiger Autoren an, doch meines Erachtens mit Unrecht, da es Dragendorff und Hönne sogar gelang, die Gallensäuren krystallinisch darzustellen.

Auch die Versuche von Röhrig, welcher nachweisen konnte, dass die bekannte Thatsache der Verlangsamung der Herzaction bei vielen Fällen von Icterus auf eine Wirkung der Gallensäuren auf die Herzganglien zurückzuführen sei, sprechen gegen die Resorption grösserer Mengen von gallensauren Salzen unter normalen Verhältnissen. Injection von Ochsengalle und gallensauren Salzen in die Blutbahn (ven. jugul. ven. crural.), sowie in den Mastdarm und das Ileum hatten typische Pulsverlangsamung zur Folge, nach Injectionen in das obere Jejunum blieb dieselbe dagegen aus. Da nun diese Pulsverlangsamung beim normalen Menschen sich nicht findet, können, wenn überhaupt, so nur geringe Mengen von Gallensäuren zur Resorption gelangen; dieselben müssen vielmehr, da sie nur zum kleinen Theil in den Faeces wieder erscheinen, im Darm zerstört werden. Aehnliche Versuche stellten Naunyn a. a. O., besonders aber Huppert[2]) und Leyden[3]) an.

Huppert fand nach Einspritzen von 1,5 glycocholsaurem Natron in die Blutbahn eines 5,6 kg schweren Hundes im Ganzen im Blute und Harne nur gegen 0,14 g wieder, woraus er, in Verbindung mit seiner Beobachtung, dass ein Theil der Gallensäuren in der Leber verschwindet (etwa $^1/_4$—$^1/_5$), ein anderer in den Harn übergeht (ca. $^1/_{20}$), schloss, dass der Hauptheil der

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 12.

2) a. a. O.

3) a. a. O.

injicirten Gallensäuren (ca. ²/₃) in die Gewebe transsudire, denn die Annahme, dass Gallensäuren in grösserer Menge in den Darm zurücktranssudiren, glaubt er zurückweisen zu müssen.

Aehnliches fand Leyden, der nach Injection von 1½ g glycocholsaurem Natron in die Blutbahn eines Hundes im Harn nur 0,227 in 24 Stunden wiederfand; doch auch hier wurden noch am dritten Tage nach der Injection Gallensäuren im Urine nachgewiesen.

Hoppe-Seyler machte die gleiche Beobachtung. Sämmtliche Autoren fanden die von Röhrig beschriebene Pulsverlangsamung.

Alle diese Beobachtungen, an deren Richtigkeit nicht zu zweifeln war, drängten zu den verschiedenartigsten Hypothesen und Erklärungsversuchen. Bischoff, welcher die in 24 Stunden vom Menschen producirte Menge von reinen, gallensauren Salzen, wie oben berichtet, auf ca. 11,0 berechnet, fand im Urine Icterischer in maximo in 24 Stunden 0,34 wieder, eine Angabe, die mit den Zahlen von Hoppe-Seyler nnd anderen übereinstimmt. Wo blieb die übrige Menge? Bischoff glaubt nicht, dass die Gallen- und Gallensäurenproduction während des Icterus sinkt. Es musste also eine bedeutende Menge der Gallensäuren im Blute verschwinden, verbrannt werden, was Bischoff um so wahrscheinlicher ist, als ja auch normaler Weise der Haupttheil der in den Darm ergossenen Gallensäuren (11,0—5,0, die in den Faeces wiedergefunden wurden, also 6,0) wieder resorbirt werde. Um aber überhaupt das Auftreten von Gallensäuren im Harne beim Icterus zu erklären, macht er die Annahme, dass das Blut die Fähigkeit, Gallensäuren zu zerstören, bloss bis zu einer gewissen Grenze habe, sei diese überschritten, so werdè der Rest, wie beim Stauungsicterus, der Verbrennung entgehen und unzersetzt im Harne erscheinen. Verschiedenen von den eben berichteten Thatsachen und auch dieser Hypothese von Bischoff stand aber das Factum entgegen, dass es bisher noch niemals (Hoppe-Seyler u. a.) gelungen war, Gallensäuren im Chylus oder dem Pfortaderblute nachzuweisen, obgleich dieser Nachweis ein unbedingtes Erfordernis war für die Annahme einer Resorption von Gallensäuren aus dem Darme.

Diese Lücke füllte Tappeiner[1]), auf dessen Arbeit ich später noch ausführlich zu sprechen kommen werde, mit einer, wie ich sehe, viel zu wenig beachteten Untersuchung aus. Er fand in 150 ccm Chylus, die innerhalb 2 Stunden von einem 8 kg schweren Hunde während der Verdauung fetten Fleisches aufgesammelt wurden, reichlich Gallensäuren nach der von Neukomm modificirten Pettenkofer'schen Probe auf. Das Fett war vorher durch Extraction mit Aether resp. durch Fällen mit essigsaurem Baryt (Fettsäuren) entfernt worden.

Dadurch ist sichergestellt, 1. dass Gallensäuren überhaupt aus dem Darme des normalen verdauenden Thieres resorbirt werden und 2. dass dieselben nicht direct in die Blutbahn, sondern in die Lymphgefässe und erst aus diesen, unter vorläufiger Umgehung des Pfortaderkreislaufes, in die Blutbahn gelangen. Allerdings muss zugegeben werden, dass neben der Aufnahme in die Lymphbahn auch noch eine solche in das Blut denkbar, wenn auch sehr unwahrscheinlich ist. Im Blute sind noch nie Gallensäuren gefunden, obgleich nach Friedlaender[2]) 0,0075 g glycocholsaures Natron aus 100 g Blut mit Sicherheit wieder zu gewinnen sind. Die Concentration der Gallensäuren kann demnach unter allen Umständen normaler Weise nur eine äusserst geringe im Blute sein.

Nur so ist es verständlich, wie es möglich wird, dass, wenn auch minimale, Gallensäuremengen im Urine normaler Individuen zur Ausscheidung gelangen. Unentschieden bleibt aber die Frage, was aus den aus dem Darme resorbirten Gallensäuren wird, ob sie im Blute rasch verbrannt oder wieder durch die Leber in die Galle erneut ausgeschieden werden, auch über die Grösse des resorbirten Antheils fehlen selbst nur einigermaassen gesicherte Vorstellungen noch vollkommen.

Auffallend ist immer noch, warum die von Röhrig studirte Einwirkung der Gallensäuren auf das Herz normalerweise ausbleibt, während sie sich nach Einbringen von Gallensäuren in

1) a. a. O.

2) Citirt nach Heidenhain: »Die Physiologie der Absonderungen«, S. 232.

den Magen (Leyden, Naunyn etc.) und in den Darm (Röhrig, Hoppe-Seyler, Schiff etc.) einstellt. Hier scheint mir die Möglichkeit einer Erklärung in der grossen bei den Experimenten auf einmal eingeführten und resorbirten Menge gegeben. Die Concentration der resorbirten Gallensäuren ist dort zu gross, daher die sich einstellende Pulsverlangsamung.

Wichtige Experimente über das Schicksal der Gallensäuren verdanken wir Schiff [1]). Sie ergeben, dass Injection von Galle (Hunde-, auch Ochsengalle) in den Magen, Duodenum, Dünndarm, Dickdarm die Secretionsgeschwindigkeit der Galle und den Procentgehalt an festen Bestandtheilen bei Gallenfistelhunden erhöht. Ja, unter Umständen hielt diese Abnormität über 12 Stunden an. Wie Galle selbst wirkten auch die gallensauren Salze. Injection ins Blut hatte denselben Effect. Bei Meerschweinchen steigerte Injection von Ochsengalle in den Darmkanal die Secretion der Galle aus der Fistel, dieselbe nahm an Pigment- und Gallensäurengehalt zu; sie gab dann auch die Pettenkofer'sche Reaction, welche nach ihm mit der normalen Meerschweinchengalle nicht gelingt. Er sieht dies als Beweis dafür an, dass die specifischen Bestandtheile der Ochsengalle (Glycochol- und Taurocholsäure) in die Meerschweinchengalle übergegangen seien.

Besonders Socoloff [2]) und Hoppe Seyler bestreiten die letztere Angabe, Meerschweinchengalle gebe die Pettenkofer-sche Reaction genau so wie jede andere Galle; die Versuche von Schiff könnten daher die Ausscheidung fremder Gallensäuren nicht beweisen.

In einer neuesten Publication hält aber Schiff [3]) an seiner Angabe fest.

In einer weiteren Versuchsreihe wies Schiff nach, dass bei Gallenfistelhunden die Gallenmenge und der Gehalt derselben

1) »Nuove ricerche sulla circulatione della bile e sulla causa dell'itteritia«. Giornale di science naturali ed economiche 1868, Vol. IV; Pflüger's Archiv 1870, Bd. 3.

2) Pflüger's Archiv Bd. 11.

3) Archiv de Physiol. 1892, S. 594.

an festen Bestandtheilen deutlich sank, wenn die Galle nach aussen abgeleitet wurde, demnach die Resorption aus dem Darme wegfiel.

Die Ergebnisse der Untersuchungen von Schiff wurden sehr scharf von Tappeiner in seiner schon mehrfach citirten Arbeit kritisirt. Er hält es auf Grund seiner eigenen Untersuchungen nicht für möglich, dass in das Duodenum von Hunden eingespritzte Ochsengalle (70—200 ccm) resorbirt werde und Pulsverlangsamung verursachen könne; dies, sowie die beobachtete Beschleunigung der Gallensecretion sei jedenfalls auf die nach solchen Mengen unfehlbar eintretenden Diarrhöen zu schieben. Ein unzweifelhaft unberechtigter Einwand.

Tappeiner selbst bemühte sich, in sehr sorgfältigen Untersuchungen die Resorptionsverhältnisse der einzelnen Darmtheile von Thieren für die verschiedenen gallensauren Salze festzustellen, indem er Lösungen reiner Gallensäuren herstellte und von diesen abgemessene Quantitäten in abgebundene Darmschlingen lebender Thiere injicirte, die 48 Stunden vorher gefastet hatten. Nachdem er die Lösungen 3—6 Stunden in den Darmschlingen hatte verweilen lassen, untersuchte er den Inhalt derselben genau und bestimmte die noch vorhandenen Gallensäuren quantitativ. Dabei kommt er zu dem Resultate, dass sich die verschiedenen Darmtheile sehr verschieden verhalten und dass auch die Concentration der gallensauren Salze von Wichtigkeit ist. Gallensaure Salze werden im Darm resorbirt, aber das Duodenum hat keinen Antheil an der Resorption, das Jejunum resorbirt nur glycocholsaures Natron und das Ileum nimmt neben letzterem auch taurochol- und cholsaures Natron auf. Die nicht resorbirenden Abschnitte besitzen einen sehr grossen Widerstand gegen die Aufnahme auch von sehr verdünnten Lösungen und die resorbirenden Theile äussern diese Eigenschaft am stärksten im Anfange des Versuchs, später tritt Ermüdung ein. Der Grund dieser Erscheinung ist jedenfalls ein physiologischer und beruht in der verschiedenen Beschaffenheit der Darmepithelien, die sich gegen verschiedene Stoffe auch verschieden verhalten; eine chemische Veränderung der angewandten Flüssigkeit könnte auch

in Frage kommen, wurde aber ausgeschlossen. Die einzelnen Abschnitte der Schleimhaut zeigen ihre Verschiedenheit auch dadurch, dass Lösungen von cholsaurem Natron über 0,5% eine Reizwirkung auf Duodenum und Jejunum ausübten; es fand keine Resorption statt, sondern das Volumen des Inhalts war häufig vermehrt und mit wachsender Concentration der Lösung kam es zur Hyperämie der Darmwand und blutiger Ausscheidung. Glycocholsaures Natron ruft im Duodenum dieselben Erscheinungen hervor, während im Jejunum, wie erwähnt, Resorption stattfindet.

Die Verschiedenheit des Verhaltens der einzelnen Darmabschnitte ist wahrscheinlich in Verschiedenheiten des Epithels zu suchen. Meines Erachtens ist es Tappeiner nicht genügend gelungen, den Einwurf zu entkräften, den er sich selbst macht, nämlich, dass die Chylusgefässe, welche ja nach ihm den Abzugsweg der Gallensäuren aus dem Darme bilden, durch das Experiment gelitten haben und nicht mehr ordentlich functioniren. Die kleine Zahl von Experimenten, in welchen in eine Darmschlinge ausser taurochols. Natron auch noch Milch hineingebracht wurde, gab ein ungenügendes Resultat. Zwar blieb das taurochols. Natron zurück, aber auch von dem Milchfett wurden nur sehr kleine Mengen resorbirt (von 5,7 g nur 1,1, von 1,42 g nur 0,44, von 1,42 nur 0,34).

Die Versuche von Schiff wurden ebenfalls angegriffen von Socoloff[1]).

Dieser injicirte seinen Versuchsthieren (Hunden) Lösungen von glycocholsaurem Natron theils in die Venen, theils brachte er sie in den Magen und fand nun, dass eine verstärkte Lebersecretion stattfand, aber die absolute Menge der damit ausgeschiedenen festen Bestandtheile nahm nicht zu, sondern ab. Zugleich suchte Socoloff die eingeführte Glycocholsäure nachzuweisen, fand sie aber in der Galle nicht vor. Auf diese Befunde gestützt, spricht er der Leber die Fähigkeit ab, die schon einmal abgesonderte und ins Blut gelangte Galle wiederum auszuscheiden: dass die Quantität des Secrets durch resorbirte Galle

1) a. a. O.

vermehrt wird, zieht er nicht in Zweifel, will aber die Erscheinung auf anderem Wege erklären und dachte zuerst an eine Vergrösserung der Flüssigkeitsmenge im Organismus. Nun hatten schon andere Forscher angegeben, dass vermehrte Wasseraufnahme ein Sinken der Gallensecretion bewirke und da Socoloff durch Experimente auch denselben Erfolg erzielte, erklärt er das Steigen der Secretion nach Einführung von Galle oder deren festen Bestandtheile durch nervöse Einflüsse. Aehnliche Untersuchungen unternahm Kunkel[1]), kam aber dahin, die Ansichten von Schiff und Huppert[2]) zu vertheidigen. Bei vollständiger Ableitung der Galle besitzt dieselbe eine geringere Concentration, was dadurch zu erklären ist, dass der Darm beständig einen Theil der in ihn gelangenden Galle resorbirt, letztere also in einem beständigen Kreislaufe sich befindet; die Menge der von der Leber frisch gebildeten Gallensäuren sei gering gegenüber der schon circulirenden, und so käme beim Ableiten des Secretes die geringere Dichtigkeit zu Stande.

Auch eine Reihe von anderen Autoren (Rosenkranz[3]), Paschkis[4]), Baldi[5]), Prévost und Binet[6])), auf deren Arbeiten ich hier nicht näher eingehen will, schliesst sich Schiff an und sucht in ihren Experimenten weitere Beweise dafür, dass gallensaure Salze, welche in den Gastro-intestinal-tractus von Versuchsthieren gebracht werden, dort zur Resorption kommen und mit der Galle wieder zur Ausscheidung gelangen, neue Gesichtspunkte treten aber hier nirgends zu Tage.

Nach Einfuhr von Ochsengalle glauben verschiedene der genannten Forscher den Uebergang von Glycocholsäure in die Hundegalle, die ja normaler Weise in derselben fehlen soll, annehmen zu dürfen, ohne aber dafür sichere Beweise beizubringen. Andere wieder bestritten diese Behauptung.

1) Eisen- und Farbstoffausscheidung in der Galle. Pflüger's Archiv 1877, Bd. 14.

2) a. a. O.

3) Würzburg. Physikal.-med. Verhandl. N. F. 13, 1879.

4) Wiener medic. Jahrb. 1884.

5) Lo sperimentale 1883, citirt bei Prévost u. Binet.

6) Révue médicale de la Suisse romande 1888.

Etwas ausführlicher muss noch auf eine Arbeit von Weiss [1]) eingegangen werden, welcher sorgfältige, mühsame Experimente zur Entscheidung vieler der angezogenen Fragen angestellt hat.

Er stellte sich bei seinen Untersuchungen als Aufgabe, die Bedingungen zu studieren, unter welchen die Cholalsäure im Organismus einer Thierart sich mit Glycocoll, im Organismus einer anderen dagegen, mit Taurin paart. Als Ergebniss seiner Experimente in dieser Beziehung findet er, dass die Galle eines Thieres eine constante Zusammensetzung zeigt, namentlich in Bezug auf die Gallensäuren; es spielt weder Geschlecht noch Alter, weder Quantität noch Qualität der Nahrung, eine Rolle. Die Praevalenz einer dieser beiden Säuren hängt also nicht von zufälligen Umständen ab, sondern hat ihren Grund im Organismus des Thieres selbst und in der Art des Chemismus bei demselben. Er experimentirte fast ausschliesslich mit Hunden und suchte durch verschiedene Einflüsse die normale Zusammensetzung der Galle derselben zu stören. Ausgehend von der Erfahrung, dass die Hundegalle nur Taurocholsäure enthält, suchte er das Auftreten von Glycocholsäure dadurch hervorzurufen, dass er die Thiere mit Benzoësäure fütterte. Es gelang ihm aber dabei nicht, Glycocholsäure nachzuweisen. Die Abwesenheit dieser Säure sei also nicht durch einen Mangel an Glycocoll im Organismus zu erklären, vielmehr gewinne die Annahme, dass Taurin in der Leber immer im Ueberschuss vorhanden ist, die Cholalsäure aber grössere Verwandtschaft zum Taurin als zum Glycocoll hat, die grösste Wahrscheinlichkeit. Um diese Frage genauer zu studieren, unternimmt Weiss eine Reihe von Untersuchungen, in welchen er Hunde mit glycocholsaurem Natron und Glycocoll, mit cholalsaurem Natron und mit Spaltungsproducten der Gallensäuren fütterte und darauf den Inhalt der Gallenblase des eben getödteten Thieres quantitativ analysirte. Fütterungen mit glycocholsaurem Natron und Glycocoll hatten zur Folge ein Auftreten von Glycocholsäure in der Galle der Hunde. Die einfachste und

---

5) Dissertat. Moskau 1883 (russisch) und Bull. de la société imp. des naturalistes de Moscou 1884; vergl. auch Virchow-Hirsch, Jahresber. 1884, Bd. I S. 139.

einzig mögliche Erklärung dieser Thatsache sei Resorption der unveränderten Säure ins Blut und Wiederausscheidung derselben durch die Leber. Um die Betheiligung des Glycocolls an der Bildung der Glycocholsäure auszuschliessen, führt Weiss noch 2 Versuche aus, in welchen er den Hunden nur Glycocoll gab; ein Auftreten von Glycocholsäure war dabei nicht nachweisbar; auch trat keine vermehrte Farbstoffausscheidung auf. Die Versuche mit cholalsaurem Natron fielen positiv aus und lieferten ebenfalls Glycocholsäure und Vermehrung des Farbstoffgehaltes der Galle. Behufs Erzielung besserer Beweise ordnete Weiss seine folgenden Versuche derart an, dass er Hunde einerseits mit cholalsaurem Natron und Taurin, andererseits mit cholalsaurem Natron und Glycocoll fütterte. Er erwartet demgemäss im zweiten Versuch Bildung grösserer Mengen von Glycocholsäure als im ersten. Diese Voraussetzung findet auch durch das Ergebniss der Analyse volle Bestätigung. Was die Vermehrung des Farbstoffgehaltes der Galle betrifft, so sei dieselbe nur von der Einverleibung der Spaltungsproducte der Gallensäuren abhängig. Weiss nimmt an, dass entweder bei Paarung der Cholalsäure mit Taurin resp. Glycocholl Gallenfarbstoffe als Nebenproducte entständen oder, dass ein Rest der Cholalsäure selbst unter irgend welchen Umständen in Gallenfarbstoff umgewandelt werde.

Gegen seine Versuchsresultate, auf die im Verlaufe dieser Arbeit noch mehrfach zurückzukommen sein wird, sind jedoch erhebliche Bedenken zu erheben. Weiss bestimmte den S.-Gehalt im absoluten Alkoholextract der Blasengalle (Zusammenschmelzen mit Aetzkali und Salpeter etc., Wägen des schwefelsauren Baryts) auf 4,32—4,84 % (gefordert werden für reines taurochols. Na 5,95 %), spricht sich aber über dieses Manco gar nicht weiter aus und versucht auch keine Erklärung desselben. Den Nachweis der nach Einfuhr von glycocholsaurem Natron in die Galle ausgeschiedenen Glycocholsäure führt er nur in indirecter Weise, und zwar in der Art, dass er die durch Extraction mit absolutem Alkohol gewonnenen Gallensäuren zerlegt und die Cholalsäure in cholalsauren Baryt verwandelt, worauf die Cholalsäure freigemacht und die Menge derselben

bestimmt wird. Dann verrechnet er seinen für den S.-Gehalt gefundenen Werth auf Taurocholsäure und diese letztere auf die ganze Menge der Cholalsäure. Der hierbei übrig bleibende Rest soll nach ihm Glycocholsäure sein. Er versuchte auch mit neutralem essigsaurem Blei die Glycocholsäure zu fällen, erhielt auch schliesslich Krystalle, welche er für die betreffende Säure hielt, aber nicht weiter untersuchte. Da schon seine S.-Bestimmungen — die überhaupt in der Galle auf ungeahnte Schwierigkeiten stossen, was weiterhin noch ausführlicher ausgeführt werden wird — nicht stimmen, können auch seine ganzen übrigen Rechnungen nur wenig beweiskräftige Resultate zu Tage fördern.

Aus dieser Literaturübersicht ergiebt sich vor allem die Differenz der verschiedenen Ansichten und Untersuchungsresultate. Das Schicksal der in den Darm ergossenen Gallensäuren ist keineswegs klargestellt. Als die hervortretendsten der verschiedenen Ansichten dürfen wir, recapitulirend, folgende ansehen: 1. Ein Theil der Gallensäuren wird mit den Faeces verändert resp. unverändert ausgeschieden (Hoppe-Seyler, Huppert, Bischoff), 2. ein zweiter Theil kann, wenigstens in pathologischen Fällen, in den Harn übergehen (Hoppe-Seyler, Kühne-Leyden, Huppert etc.), 3. ein weiterer Theil muss in die Gewebe transsudiren (ebenfalls nur in pathologischen Fällen) (Frerichs, Huppert, Leyden etc.); dies wird bewiesen a) durch die lange Nachausscheidung der injicirten Gallensäuren (Huppert, Leyden etc.), b) durch Befunde in pathologischen Transsudaten z. B. konnte man sie vielfältig daselbst beim Stauungsicterus, besonders in der Pericardialflüssigkeit beim Icterus moratorum (Birch-Hirschfeld[1]), Hofmeister, Halberstamm[2]), auffinden, 4. ein anderer, wahrscheinlich sehr grosser Antheil, wird resorbirt (Lymphbahnen, vielleicht auch direct in die Blutbahn). Was aus ihm wird, ist noch unsicher, nach der Ansicht der Mehrzahl wird dieser Theil wieder ganz oder fast ganz durch die Leber in die Gallenwege ausgeschieden, nach der Ansicht

1) Virchow's Archiv Bd. 87.

2) Dissertat. Dorpat 1885.

anderer reizt er nur die Leber zu stärkerer Thätigkeit, wird aber selbst im Blute verbrannt, 5. von einem letzten Theil der Gallensäuren ist zu vermuthen, dass er in dem Darm zerstört wird.

Unsere Untersuchungen knüpften an einige Experimente an, welche Dr. Nissen[1]) im Verlauf seiner Studien über den Einfluss der Alkalien auf die Gallensecretion unter meiner Leitung angestellt hatte. Da ich über dieselben schon an anderer Stelle[2]) ausführlicher berichtet habe, so hebe ich hier nur noch die wesentlichsten Daten hervor.

Einem Hunde von 20 kg mit permanenter completer Gallenfistel, der bei constanter Nahrung in 12 Stunden im Mittel aus einer grossen Zahl von Normaluntersuchungen 133,71 ccm Galle mit 2,81 g gallens. Salzen (auf die Angabe der Gallenfarbstoffbestimmungen und der Fettbestimmungen verzichte ich hier) ausschied, werden verschiedene Quantitäten gallensaurer Salze per os beigebracht.

Versuch 1 den 9. Juni. Beginn des Versuches um 8 Uhr. Um 10 Uhr 45 Min. werden ihm 2 g gallensauere Salze, dargestellt aus seiner eigenen Galle von früheren Versuchstagen, in 100 ccm Wasser gelöst, per os eingegeben. Versuchsdauer bis Abends 8 Uhr. Es werden in den 12 Stunden 133,0 ccm Galle mit 4,11 g gallensauren Salzen secernirt. Urin gibt noch am 10. Juni direct die Pettenkofer'sche Reaction.

Versuch 2 den 12. Juni. Beginn des Versuches um 8 Uhr. Um 10 Uhr erhält der Hund 100 ccm seiner eigenen Galle mit ca. 2,5 gallensauren Salzen per os. Versuchsdauer bis 8 Uhr Abends. Es werden in den 12 Stunden 160,0 ccm Galle mit 5,06 g gallensauren Salzen ausgeschieden. Pettenkofer'sche Reaction direct im Urin des Abds. deutlich nachweisbar.

Versuch 3 den 14. Juni. Beginn um 8 Uhr Morgens. Um 10 Uhr 30 Minuten erhält der Hund 50 ccm Ochsengalle mit 4,23 g gallensauren Salzen per os. Dauer des Versuches bis 8 Uhr Abends. Es werden in 12 Stunden 204 ccm Galle mit 7,32 g gallensauren Salzen ausgeschieden. Urin ergibt am 14. Abends direct deutliche Pettenkofer'sche Reaction. Galle zeigt besonders beim Eindampfen den stark aromatischen Geruch frischer Ochsengalle.

Versuch 4 den 16. Juni. Beginn um 8 Uhr Morgens. Um 10 Uhr 30 Min. werden dem Hunde 1,5 g reines glycocholsaures Natron (Merck) in 125 ccm Wasser per os eingegeben. Dauer des Versuches bis 8 Uhr

1) Dissertat. Dorpat 1889.

2) »Der Icterus und seine verschiedenen Formen«, S. 101 ff.

Abends. In 12 Stunden 164 ccm Galle mit 4,02 g gallensauren Salzen entleert. Urin am 16. Abends gibt direct deutlich Pettenkofer'sche Reaction.

Der Uebersicht wegen sollen in einer kleinen Tabelle nocheinmal die Zahlen für die normaler Weise ausgeschiedenen Gallensäuren, der zugeführten Gallensäuren und der wieder erhaltenen Gallensäuren zusammengestellt werden.

Versuchszahl	1	2	3	4
Mittel der normalen Gallensäurenausscheidung	2,8	2,8	2,8	2,8
Menge der eingeführten Gallensäuren	2,0	2,5	4,23	1,5
Summe	4,8	5,3	7,03	4,3
De facto erhaltene Werthe	4,1	5,0	7,32	4,0

Die Schlüsse, welche aus diesen Versuchen gezogen werden können, sind folgende:

Bei Zufuhr von Galle, resp. gallensauren Salzen per os kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung der Gallenmenge und der Gallensäuren durch die Leber des Versuchsthieres, und zwar sind es die Gallensäuren, welche die Vermehrung bedingen. Die Wirkung der Glycocholsäure scheint, wenigstens beim Hunde, eine grössere als die der Taurocholsäure zu sein. Die Vermehrung der Ausscheidung des Gallenwassers dauert bis zu 24, ja 36 Stunden nach der Einfuhr der Gallensäuren. Die Vermehrung der Gallensäurenausscheidung geht nicht über 24 Stunden hinaus, ist nach 10 Stunden sogar nur noch eine minimale. Die ganze Menge der zugeführten Gallensäuren, bisweilen (Versuch 4) auch noch mehr, findet sich fast quantitativ in der Galle der ersten 12 Stunden wieder. Daneben tritt auch noch fast stets eine mehr oder minder grosse Gallensäuremenge in den Harn der ersten bis zweiten bis dritten 12 Stunden über. Alles dies kann nur damit erklärt werden, dass die zugeführten Gallensäurenmengen im Gastrointestinaltractus resorbirt und durch die Leber wieder ausgeschieden werden, wobei sie auch eine Vermehrung des Gallenwassers verursachen. Resorption und Wiederausscheidung sind als ziemlich vollständig zu betrachten. Be-

merkenswerth ist noch, dass auch die aromatischen Producte der Ochsengalle, die der Hundegalle sonst fehlen, in die letztere bei Eingabe von Ochsengalle per os mit hinübergingen und dort deutlich nachweisbar waren (Versuch 3 und 4).

Diesen Schlüssen und Erklärungsversuchen stand nur ein Umstand entgegen; es konnten nämlich die fremden Gallensäuren (Glycocholsäure, Versuch 3 und 4) bei den speciell darauf gerichteten Untersuchungen in der Hundegalle nicht wieder gefunden werden. Es waren demnach zur Klarstellung sämmtlicher Vorgänge noch weitere ausgiebigere Studien nothwendig.

Eine kleinere Versuchsreihe, die ich ebenfalls nur ganz flüchtig erwähnen möchte, wurde von Dr. Loewenton [1]) anlässlich seiner Untersuchungen über den Einfluss von Abführmitteln auf die Gallenabsonderung angestellt. Das von ihm verwendete Versuchsthier, das auch zu den Experimenten der später zu erwähnenden Herren Dr. Dr. Winteler [2]) und Gertner [3]) diente, ein Hund von ca. 20 kg mit constanter completer Gallenfistel, schied bei constanter Nahrung in 12 Stunden

91,0 ccm Galle mit
67,58 mg Farbstoff und
2,75 « Gallensäuren

im Durchschnitt von einer grossen Reihe von Normalbeobachtungen aus. Bei diesen Zahlen ist aber zu berücksichtigen, dass das Versuchsthier in den Zwischenzeiten, besonders während der Nachtzeit und an versuchsfreien Tagen, seine Galle, die aus der Fistel frei herauslief, auflecken konnte. Um diesen Factor auszuschliessen, wurden verschiedene Versuche angestellt, bei denen der Hund mehr oder minder grosse Zeiträume vorher durch Vorlegen eines eigens construirten Maulkorbes an dem Auflecken der Galle verhindert worden war.

1) »Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss einiger Abführmittel etc.« Dissertat. Dorpat 1891.

2) »Experimentelle Beiträge zur Frage des Kreislaufes der Galle«. Diss. Dorpat 1892.

3) »Experimentelle Beiträge zur Physiologie u. Pathologie der Gallensecretion«. Dissertat. Dorpat 1893.

Versuch 5 den 21. I. Der Hund hatte den Maulkorb vor Anstellen des Versuches 36 Stunden getragen. Gallenmenge in 12 Stunden
98,0 ccm mit
52,0 mg Farbstoff und
2,42 g gallensauren Salzen.

Versuch 6 den 8. I. Der Hund hatte vor dem Versuch den Maulkorb 67 Stunden getragen. Gallenmenge in 12 Stunden
71,0 ccm mit
78,2 mg Farbstoff und
1,95 g gallensauren Salzen.

Versuch 7 den 9. I. Galle vor Anstellen des Versuches 91 Stunden vollkommen abgeleitet. Gallenmenge in 12 Stunden
70,0 ccm mit
68,6 mg Bilirubin und
2,18 g gallensauren Salzen.

Die Gallenmenge und auch die Gallensäurenausscheidung ist besonders in Versuch 6 und 7 erheblich gesunken, was mit Wahrscheinlichkeit auf das Ausbleiben einer Resorption von Gallensäuren aus dem Darm zu schieben ist.

Nach diesen einleitenden Versuchen wurden ausgiebigere Experimente von den Herren Winteler und Gertner zur Entscheidung der früher ausführlicher erörterten Streitfragen unter meiner Leitung angestellt und in den oben citirten Dissertationen veröffentlicht.

Die Verhältnisse der Gallenausscheidung des Versuchsthieres bei constanter Nahrung unter Zulassen des Aufleckens der Galle an den versuchsfreien Tagen und in der Nacht wurden im Mittel von 11 Versuchstagen folgendermaassen festgestellt:

Versuch 8.

Gallenmenge in ccm	Gallensäuren in g	Gallenfarbstoff in mg
127,6	3,13	68,5

Darauf wurde eine grössere Versuchsreihe angestellt, ebenfalls 11 Versuchstage, bei welcher das Versuchsthier am Auflecken der Galle verhindert wurde, dabei wurden folgende Mittelzahlen aufgefunden:

Versuch 9.

Gallenmenge in ccm	Gallensäuren in g	Gallenfarbstoff in mg
84,1	2,07	65,2

D. h. während die Gallenfarbstoffausscheidung vollkommen gleich geblieben ist, ist die Menge des Gallenwassers und der Gallensäuren um circa ein Drittel gegen die vorige Versuchsreihe gesunken.

Eine Erklärung für das Versuchsergebniss vermag ich nur darin zu sehen, dass bei der zweiten Versuchsreihe die Resorption eines Quantums von Gallensäuren vollkommen wegfiel, welches in der ersten Reihe vom Darm aus aufgenommen, mittelst der Leberzellen in die Galle des Thieres wieder abgeschieden wurde und dabei auch noch eine Vermehrung des Gallenwassers (cholagoge Wirkung) zur Folge hatte.

Dabei sind die von mir an anderer[1]) Stelle so oft betonten unberechenbaren (physiologischen) Schwankungen der Gallensecretion auch bei diesen Maulkorbversuchen in gleicher Weise wie sonst zu beobachten; dieselben hängen also nicht mit einer ungleichmässigen Resorption von Gallenbestandtheilen aus dem Darme und consecutiver ungleichmässiger Wiederausscheidung durch die Leber zusammen, müssen vielmehr andere, noch nicht genügend aufgeklärte Gründe haben.

Eine zweite gleichartige Versuchsreihe, welche späterhin Dr. Gertner unter den gleichen Versuchsbedingungen und an dem gleichen Thiere anstellte, möchte ich, da sie die eben besprochenen Resultate in gleicher Weise sehr prägnant zeigt, ausführlicher wiedergeben.

1) »Der Icterus etc.« und »Ueber Cholagoga«. Berliner klin. Wochenschr. 1896 No. 9.

Versuch 10 den 7. XII.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Bemerkungen
7—11	52,0	15,0	
11—3	43,0	26,0	
3—7	32,0	23,3	
7—7	127,0	64,9	Gallensaure Salze 2,27.

Versuch 11 den 8. XII.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Bemerkungen
7—11	54,0	23,5	
11—3	38,0	19,3	Für die Nacht wird dem Hunde der
3—7	32,0	21,7	Maulkorb angelegt
7—7	124,0	64,5	Gallensaure Salze 2,80.

Versuch 12 den 9. XII.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Bemerkungen
7—11	41,0	21,4	
11—3	30,0	20,4	Flüssiger Stuhl
3—7	27,0	18,9	Abends Maulkorb angelegt
7—7	98,0	60,7	Gallensaure Salze 2,47.

Versuch 13 den 10. XII.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Bemerkungen
7—11	35,0	21,5	
11—3	30,0	20,2	
3—7	26,0	18,1	Abends Maulkorb angelegt.
7—7	91,0	59,8	Gallensaure Salze 2,21.

Versuch 14 den 11. XII.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Bemerkungen
7—11	36,0	11,2	
11—3	30,0	11,9	
3—7	25,0	13,5	Abends Maulkorb angelegt.
7—7	91,0	36,6	Gallensaure Salze 2,02.

Versuch 15 den 12. XII.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Bemerkungen
7—11	28,0	12,9	
11—3	34,0	9,9	
3—7	24,0	11,3	
7—7	86,0	34,1	Gallensaure Salze 1,75.

Auch hier sinkt die Menge der Galle und der Gallensäuren erheblich nach vollkommenem Ableiten der Galle nach aussen im Sinne der Schiff'schen Theorie; die Unterschiede der Zahlen werden immer stärker (dasselbe konnte auch im Versuche 9 beobachtet werden), die Menge der Galle und der Gallensäuren sinkt allmählich und erreicht erst nach einigen Tagen den höchsten Tiefstand.

Dieses Ergebniss ist auffallend und nicht genügend erklärt. Nach den früher mitgetheilten Experimenten (Versuch 1—4) muss angenommen werden, dass die per os eingeführten Gallensäuren — und darum handelt es sich ja hier ebenfalls nur — innerhalb 12 bis höchstens 24 Stunden schon wieder durch die Leber ausgeschieden sind. Eine genügende Erklärung vermag ich hierfür nicht zu geben. Ebenfalls auffallend ist, dass in der 2. Versuchsreihe (Versuch 10—15) auch der Gallenfarbestoff im Gegensatze zu der ersten (Versuch 9), in welcher er stets gleichmässig blieb, während der letzten Tage in erheblich geringerer Menge gebildet und ausgeschieden wurde. Ich werde hierauf in einem anderen Kapitel noch zurückzukommen haben. Hier sollte nun der Vollständigkeit halber auf diesen Widerspruch in den Ergebnissen der beiden Versuchsreihen aufmerksam gemacht werden. Die Zahlen für die Gallensäuren in der 2. Versuchsreihe sind durchschnittlich geringer, als die der ersten. Dies rührt daher, dass, aus später noch ausführlicher zu erörternden Gründen, die in der gleichen Weise wie bei Versuchsreihe 9 dargestellten Gallensäuren noch einmal zu gründlicherer Reindarstellung der gallensauren Salze mit absolutem Alkohol extrahirt wurden, wobei sich ein Theil des ersten Alkoholrückstandes nicht wieder löste.

Bemerkt möge nur noch werden, dass das Thier die vollständige Gallenentziehung selbst während so langer Zeiträume, bis auf gelegentliche, auch sonst nicht ungewöhnliche, Darmstörungen ausgezeichnet vertrug. Der Appetit blieb rege, das Gewicht unverändert.

Bei der nächsten Versuchsreihe wurden dem Hunde, der während der ganzen Zeit ebenfalls durch den Maulkorb vom

Auflecken der Galle (Nacht) verhindert wurde, gallensaure Salze, die in der üblichen Weise früher aus seiner eigenen Galle dargestellt worden waren, stets in 100 ccm H_2O gelöst, per Schlundsonde eingegeben. Dass das per os zugeführte Wasser vollkommen einflusslos auf die Gallensecretion ist, habe ich a. a. O.[1]) schon früher ausführlich nachgewiesen. Ueber die Methodik der Versuche, Auffangen der Galle, Bestimmen des Gallenfarbstoffes, Behandeln des Versuchsthieres, besonders in Bezug auf die Ernährung desselben, möchte ich mich hier nicht ausführlicher verbreiten, da ich alle Einzelheiten derselben in vielen Einzelarbeiten besonders in meinem nun schon mehrfach citirten Buche über den Icterus genügend genau geschildert habe und Abweichungen hier nicht stattfanden. Das zu allen, auch den weiteren Versuchen verwandte Versuchsthier, war stets dasselbe; es war auf constante Diät (täglich 600 ccm Milch, 800 g fettfreies Fleisch, 200 g Weissbrod oder Schwarzbrod, davon je Morgens und Abends die Hälfte) gesetzt und hielt sich bei derselben mehrere Jahre hindurch auf demselben Gewicht und bei vollkommener Gesundheit.

Nur über die Methodik der Gallensäurendarstellung (oder richtiger der gallensauren Salze) möchte ich einige ausführlichere Daten geben, da wir bei derselben auf mehrfache unerwartete Schwierigkeiten stiessen. Es wurde dabei verfahren nach der Angabe von Hoppe-Seyler[2]): die gesammelte 12-stündige Gallenmenge wird auf dem Wasserbade bis zur Syrupconsistenz eingedickt, mit siedendem Alkohol extrahirt, das Extract bis auf eine geringe Menge eingeengt, die Salze durch einen grossen Ueberschuss von Aether sulf. gefällt, die Fällung mit wenig Wasser gelöst und im Exsiccator auf constantes Gewicht gebracht. Die eingedickte Galle wurde 4 mal mit siedendem 96proc. Alkohol extrahirt und, solange das Filtrat heiss war, konnten in demselben keine nennenswerthen Trübungen bemerkt werden; sobald aber der Alkohol zu erkalten begann, bildeten sich kleine Flocken und das Filtrat wurde voll-

1) Therapeut. Monatshefte 1891 H. 10 u. 11.

2) Handbuch der physiol. u. pathol.-chem. Analyse 1883 und Physiol. Chemie, Berlin 1881.

ständig trübe. Wir waren daher gezwungen, dasselbe einer nochmaligen Filtration zu unterwerfen, da ja sonst diese Flocken, welche jedenfalls nicht gallensaure Salze waren, mit auf Rechnung der gallensauren Alcalien gesetzt worden wären. Durch Wägung des zweiten Filterrückstandes fanden wir, dass der Fehler stets constant blieb und ca. 0,21 g betrug. Um nun von vornherein ein klares Filtrat zu erhalten, nahmen wir zur ersten Extraction grössere Mengen Alkohol und liessen sie längere Zeit mit der eingeengten Galle auf dem Wasserbade in Berührung. Bei diesem Verfahren coagulirte sämmtliches Eiweiss und es wurde dann stets ein klares Filtrat erhalten, welches sich auch beim Erkalten nicht trübte.

Tabellen. (Maulkorb.) (Dr. Winteler.)

Versuch 15a.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
9. III.	7—11	50,5	29,9	5,7	9½ Uhr M. 2,5 g galls. Alcal. per Schlundsonde. Harn gibt P. R.[1]) Appetit gut, Stuhl fest.
	11—3	50,0	31,9	6,3	
	3—7	40,5	25,7	6,3	
	7—7	140,0	87,5	6,2	Galls. S. 4,41.

Versuch 16.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
10. III.	7—11	30,0	29,0	9,6	Im Harn P. R. undeutlich, Galle dunkelbraungelb.
	11—3	28,0	23,6	8,4	
	3—7	29,0	23,4	8,0	9 h 20′ Abds. 2,5 galls. Alcalien.
	7—7	87,0	76,0	8,7	Galls. S. 2,38.

Versuch 17.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
11. III.	7—11	34,0	33,5	9,8	Harn gibt P. R. (blassroth).
	11—3	43,0	34,7	8,0	3 Uhr Nchm. im Harn keine P. R., u. keine Gmelin'sche R. nachweisbar; kein Eiw.
	3—7	28,0	28,0	10,0	
	7—7	105,0	96,2	9,1	Galls. S. 3,01.

1) P. R. = Pettenkofer'sche Reaction.

Versuch 18.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
12. III.	7—11	49,0	23,4	4,7	9 h 35′ 5,0 galls. Alcal. Hund morgens sehr unruhig Die ersten 17 ccm Galle enthalten etwas Blut aus dem Fistelcanal,
	11—3	45,0	27,6	6,1	d. Kolben wird entleert.
	3—7	40,0	33,0	8,2	3 h Nachm. Harn zeigt deutlich P. R.
	7—7	134,0	84,0	6,2	Galls. S. 5,01.

Versuch 19.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
13. III.	7—11	33,0	30,5	9,2	7 h Morgens P. R. sehr deutlich.
	11—3	32,0	34,7	10,6	3 h Nachm. P. R. positiv.
	3—7	32,5	39,2	12,2	7 h Abds P R. nicht nachweisbar.
	7—7	97,5	104,4	10,7	Galls. S. 2,70.

Versuch 20.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
14. III.	7—11	39,0	35,2	9,0	10 h Morgens 3,0 galls. Alcal., im Harn P. R.
	11—3	48,0	37,0	7,7	
	3—7	26,0	29,2	11,2	9 h Abds. 3,0 galls. Alcal.
	7—7	113,0	101,4	8,8	Galls. S. 4,22.

Versuch 21.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
15. III.	7—11	43,0	35,7	8,5	9 h 10′ 3,0 galls. Alcal.
	11—3	44,0	34,0	7,7	3 h Nachm P. R. im Harn; keine Gmel. R.; kein Eiweiss.
	3—7	32,0	28,0	8,7	9 h Abds. 3,0 galls. Alc.
	7—7	119,0	97,7	8,2	Galls. S. 4,83.

Versuch 22.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
16. III.	7—11	63,0	45,0	7,1	9 h 15′ Morgens 3,0 galls. Alc.
	11—3	51,5	40,9	7,9	3 h Nachm. Harn: P. R.
	3—7	35,5	32,4	9,1	9 h Abds. 4,0 galls. Alc.
	7—7	150,0	118,3	7,9	Galls. S. 4,88.

Versuch 23.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
17. III.	7—11	52,0	41,9	8,0	10 h Morg. 4,0 galls. Alc. Harn gibt P. R.; kein Eiweiss, keine Gmel. R.
	11—3	51,0	34,3	6,7	
	3—7	34,0	35,1	8,7	9 h Abds. 3,0 galls. Alc. P. R. undeutlich.
	7—7	137,0	111,3	8,1	Galls. S. 5,00.

Versuch 24.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/₀₀	Bemerkungen
18. III.	7—11	60,0	37,9	6,3	7 h Morgens P. R. undeutlich. ½10 h Morgens 5,0 galls. Alc.
	11—3	56,0	36,2	6,4	3 h Nachm. Urinirt viel Harn hellgelb, enthält kein Eiweiss, gibt P. R. nach starkem Eindampfen.
	3—7	32,0	26,3	8,2	9 h Abds. 5,0 galls. Alc.
	7—7	148,0	100,4	6,7	Galls. S. 5,90.

Versuch 25.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/₀₀	Bemerkungen
19. III.	7—11	60,0	39,1	6,5	7 h Morgens P. R. deutlich. 9 h 15′ 5,0 galls. Alc.
	11—3	53,0	30,1	5,6	3 h Nachm. Harn gibt P. R. u. Gmel. R., kein Eiweiss, kein Blut.
	3—7	33,0	31,3	9,5	9 h Abds. 5,0 galls. Alc.
	7—7	146,0	100,5	6,8	Galls. S. 6,19.

Versuch 26.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/₀₀	Bemerkungen
20. III.	7—11	65,0	37,8	5,8	9 h 15′ Morg. 5,0 galls. Alc.
	11—3	50,0	35,5	7,1	3 h Harn: gibt deutlich P. R., kein Eiweiss, kein Blut, Gmel. R. zieml. deutl.
	3—7	38,0	34,5	9,0	7 h Abds. P. R.
	7—7	153,0	107,8	7,0	Galls. S. 5,83.

Versuch 27.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/₀₀	Bemerkungen
21. III	7—11	41,0	38,9	9,5	7 h Morg. P. R. undeutlich, Galle dunkelbraungelb.
	11—3	46,0	37,5	8,1	3 h Nachm. P. R, keine Gmel. R., kein Eiweiss, kein Blut.
	3—7	40,0	34,6	8,6	7 h Abds P. R undeutlich
	7—7	127,0	111,0	8,7	Galls. S. 3,54.

Versuch 28.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/₀₀	Bemerkungen
23. III.	7—11	32,0	29,0	9,0	Galle zähe, filtrirt schwer.
	11—3	37,0	39,6	10,7	Hund normal.
	3—7	34,0	28,4	8,3	
	7—7	103,0	97,0	9,4	Galls. S. 2,95.

Versuch 29.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
24. III.	7—11	31,0	—	—	
	11—3	38,0	—	—	
	3—7	41,0	—	—	
	7—7	110,0	—	—	Galls. S 2,93.

Versuch 30.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
25. III.	7—11	35,0	25,4	8,8	Harn enthält keine pathologischen Bestandtheile.
	11—3	38,0	36,1	9,5	
	3—7	36,0	32,2	8,9	
	7—7	109,0	93,7	8,6	Galls. S 2,90.

Versuch 31.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
26. III.	7—11	36,0	33,3	9,2	
	11—3	41,0	30,8	7,5	
	3—7	39,0	35,9	9,2	
	7—7	116,0	100,0	8,6	Galls. S. 3,00.

Versuch 32.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
27. III.	7—11	37,0	29,4	7,9	
	11—3	36,0	32,1	8,9	
	3—7	37,0	35,1	9,5	
	7—7	110,0	96,6	8,8	Galls. S. 2,65.

Versuch 33.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Bemerkungen
28. III.	7—11	41,0	30,8	7,5	
	11—3	35,0	27,2	7,7	
	3—7	30,0	21,8	7,2	
	7—7	106,0	79,8	7,5	Galls. S. 2,87.

In der ersten Zeit der 19tägigen Versuchsreihe wollten wir den zeitlichen Verlauf der Mehrausscheidung der Galle studiren. Anfangs wurden nur kleine Mengen der gallensauren Alkalien Morgens circa $2^1/_2$ Stunden nach der Morgenmahlzeit verabreicht. Der Versuch wurde auch auf den folgenden Tag ausgedehnt und

neue Mengen erst wieder gegeben, als die Gallensäurenausscheidung normale Zahlen erreicht hatte. Wir ersehen aus den ersten Versuchen (15a—19), conform den früher mitgetheilten Versuchsergebnissen, dass bald nach der Application einer einmaligen Dosis von gallensauren Salzen eine vermehrte Gallenabsonderung (und zwar schon 1—2 Stunden später) und deutliche Steigerung der Gallensäurenausscheidung stattfindet; erstere sowohl wie letztere überschreiten im Allgemeinen einen Zeitraum von 12 Stunden nicht. Wurden dem Thiere die gallensauren Salze Abends gegeben (Versuch 16 und 17), so zeigte sich in der an dem nächsten Tage (d. h. von der 10. bis 22. Stunde nach der Application) secernirten Galle nur geringe Vermehrung der Menge des Gallenwassers und der gallensauren Salze. Die Gallenmenge ist am stärksten vermehrt in den ersten 6 Stunden nach der Eingabe der gallensauren Salze, von da an beginnt die Secretion wieder nachzulassen, in dem nächsten 12stündigen Termin ist sie nur noch unbedeutend (vergl. auch die Versuche von Nissen in meiner Monographie über den Icterus S. 101 u. ff.). Ueber die Ausscheidung der gallensauren Salze in den einzelnen Stunden der Versuche können Angaben von uns ausser den schon erwähnten nicht gemacht werden, da die Gallensäurenausscheidung in kleineren Zeiträumen als von 12 Stunden nicht bestimmt wurde. Nicht ganz unbedeutende Gallensäuremengen fanden sich daneben noch im Urin, und zwar besonders nach den ersten 12 Stunden, bei weitem geringer nach dem nächsten 12stündigen Termine.

Ein störender Einfluss der eingegebenen gallensauren Salze auf das Befinden des Thieres konnte weder in diesen noch den späteren Versuchen nach grösseren und häufiger wiederholten Dosen aufgefunden werden. Der Hund zeigte eher eine grössere Fresslust als bisher und verzehrte sogar Milch und Weissbrod mit erheblich grösserem Appetit als sonst. Auf Störungen der Herzaction (Pulsverlangsamung) wurde nicht geachtet. Nun folgen Versuche mit grösseren und häufiger wiederholten Gaben gallensaurer Salze (3,0—5,0 Morgens und Abends, Versuch 20—26 inclusive) Dabei Zunahme sämmtlicher geschilderter

Erscheinungen, besonders noch grössere Steigerung der Gallensäurenausscheidung und der Gallenmenge. Vollkommen proportional ist aber die Ausscheidung beider keineswegs (vergl. z. B. Versuch 21, 22 u. 23). Es kann aber jedenfalls gesagt werden, dass je grösser die Zufuhr an gallensauren Salzen ist, um so mehr auch die Ausscheidung derselben durch die Leber zunimmt. Am 20. II. (Versuch 26) wurde mit der Eingabe gallensaurer Salze aufgehört und während weiterer 8 Tage das Abklingen der Erscheinungen beobachtet. Die Gallenmenge, sowie auch ihr Gehalt an Gallensäuren sank zwar schon am nächsten Tage erheblich, jedoch blieb die Gallensecretion während der ganzen Beobachtungszeit unzweifelhaft nach beiden Richtungen erhöht (um circa 1/3 gegen die Norm). Die Vermuthung liegt nahe, dass die Leber durch die fortgesetzen überreichlich zugeführten Gallensäurenmengen gewissermaassen in einen dauernden Reizzustand versetzt worden war. Auch die Erklärung wäre noch möglich, dass ein Theil der resorbirten Gallensäuren in den Geweben abgelagert und nun allmählich ausgeschieden wurde, wie wir dies nach den Experimenten der citirten Autoren und unseren Beobachtungen beim Icterus anzunehmen haben.

Diese Veränderungen in der Gallensecretion sind augenscheinlich direct dem Einfluss der zugeführten Salze zuzuschreiben. Die Annahme, dass es die gallensauren Salze selbst sind, welche auf dem Wege des Lymphstromes indirect, oder des Pfortaderkreislaufes direct zur Leber gelangen und von ihr in unveränderter Form wiederum ausgeschieden werden, ist die einfachste und zutreffendste Erklärung für das Beobachtete.

Bisher ist von dem Gallenfarbstoffe, der ebenfalls bestimmt wurde, nicht die Rede gewesen. Derselbe ist unzweifelhaft (vergl. die Tabellen), besonders zu der Zeit der hohen Gallensäurengaben, erheblich vermehrt. Es liegt nahe, dies auf die blutkörperchenlösende Wirkung der Gallensäuren zurückzuführen. Es ist bekannt (Stadelmann[1]), Gorodecki[2]), dass, wenn freies

1) Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 14, 15, 16, 23, Die Monographie über den Icterus.

2) »Ueber den Einfluss des experimentell in den Körper eingeführten Hämoglobin's etc.« Dissertat. Dorpat 1889.

Haemoglobin circulirt, ein Theil desselben von der Leber aufgenommen und zu Gallenfarbstoff verarbeitet wird, wie wir dies nach Vergiftungen mit Toluylendiamin, Arsenwasserstoff, nach Injection von Haemoglobin in die Blutbahn und die Peritonealhöhle sehen. Die lange Nachdauer dieser Erscheinungen wäre vielleicht conform mit der Nachdauer der vermehrten Gallensäurenausscheidung, in der Retention der absorbirten Gallensäuren in den Geweben und allmählicher späterer Entfernung aus denselben zu suchen. Eine andere ebenfalls ausreichende Erklärung finde ich in den bemerkenswerthen Untersuchungen von Kobert[1]), welcher fand, dass sowohl künstlich in's Blut gebrachtes als auch dort durch Zersetzung der Blutkörperchen frei gewordenes Haemoglobin in unlöslicher Form als Parhaemoglobin hauptsächlich in Leber und Milz abgelagert wird. Von dort kann es allmählich (nachdem es durch den Sauerstoff des Blutes oxydirt ist) in Lösung gelangen und durch die Leber, umgewandelt in Bilirubin, mit der Galle zur Ausscheidung gebracht werden. Zur Ausübung dieser giftigen, die Blutkörperchen zerstörenden Einwirkung gehört aber eine gewisse Concentration der Gallensäuren und daher kommt es wohl, dass die normalerweise resorbirten gallensauren Salze diesen Effect nicht haben, wenigstens konnte bei den Maulkorbversuchen die gleiche Gallenfarbstoffausscheidung wie bei anderen Normalversuchen nachgewiesen werden, während deren das Versuchsthier sich gewisse Gallensäuremengen durch Auflecken der Galle zuführte.

Nach Eingabe der grossen Dosen von gallensauren Salzen konnte im Harne des Versuchsthieres Gallenfarbstoff (Gmelin'sche Raection) aufgefunden werden. Das Auftreten desselben steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit der blutlösenden Wirkung der Gallensäuren. Auf diesen Punkt hier näher einzugehen, ist wohl nicht der Ort. Für gewöhnlich waren, obgleich der Hund seine Galle, wenn er konnte, mit Begierde aufleckte, weder Gallenfarbstoff noch Gallensäuren im Harne aufzufinden.

---

1) »Ueber ein neues Parhämoglobin«. Sitzungsber. d. Dorpater Naturforschergesellschaft 1891.

Das Auftreten der letzteren im Harne fand ebenfalls nur nach den grösseren Dosen gallensaurer Salze statt. Der Nachweis derselben wurde folgendermaassen geführt: Circa 15 ccm Harn wurden eingedampft, mit heissem Alkohol extrahirt, nach Verjagen desselben der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und hiermit die von Mylius[1]) und v. Udransky[2]) eingeführte Furfurolreaction angestellt.

Nach Abschluss der Experimente mit gallensauren Salzen aus Hundegalle, die gleichbedeutend waren mit taurocholsaurem Natron, da Hundegalle nach allgemeiner bisher unwiderlegter Ansicht nur diese eine Säure enthält, wurden solche mit Ochsengalle und zwar dem Fel tauri inspissatum (Na. choleinic. der Pharmakopoe) angeschlossen. Die Ochsengalle enthält, wenigstens zum grössten Theil, glycocholsaures Natron, während das taurocholsaure Natron in ihr erheblich zurücktritt. Die Versuche wurden erst vorgenommen, als die Gallensecretion sich bei dem Thiere wieder auf normale Werthe eingestellt hatte. Die Methodik war die gleiche wie bei der vorigen Versuchsreihe, d. h. auch diese Versuche fanden statt unter Vorlegen des Maulkorbes während der versuchsfreien Zeit (Nacht). Unsere Absicht bei diesen Versuchen war nicht nur, den Einfluss der per os zugeführten glycocholsauren Salze auf die Gallensecretion zu studiren, sondern auch, wenn möglich, zu entscheiden, ob glycocholsaures Natron, vom Gastrointestinal-Tractus aus resorbirt, in die Hundegalle übergeht. Wir wollten uns dabei auf S-Bestimmungen stützen, welche in der Weise angestellt wurden, dass bestimmte Mengen (1,2—1,5) der nach der früher beschriebenen Methode (Extraction mit 96 % Alkohol) erhaltenen lufttrockenen gallensauren Salze auf dem Wasserbade mit rauchender Salpetersäure allmählich verkohlt wurden. Die erhaltene poröse Thierkohle wurde sorgfältig gesammelt und mit reinem kohlensauren Natron zusammengeschmolzen, die Schmelze in der gewöhnlichen Weise weiter behandelt, der Schwefel als schwefelsaurer Baryt bestimmt und gewogen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 11.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 12.

Zweckmässig war es, den Niederschlag von schwefelsaurem Baryt vor der Filtration gegen 24 Stunden stehen zu lassen, bevor man dann nach Erwärmen heiss filtrirte. Er wurde so leichter auf dem Filter zurückgehalten.

Die Versuchstabellen sind in der gleichen Weise wie früher angeordnet, es findet sich in ihnen nur noch eine Rubrik für den Procentgehalt an S der unten hingesetzten gallensauren Salze.

Tabellen. Maulkorb. (Dr. Winteler.)

Versuch 34.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰o	S in %	Bemerkungen
30. III.	7—11	37,0	32,7	8,8		9 h 45' 3,0 Fel t.
	11—3	47,0	19,7	4,2	2,65	3 h Nachm. P. R. im Harn.
	3—7	30,0	27,3	9,1		7 h Abds. P. R. im Harn.
	7—7	114,0	79,7	7,0		Galls. S. 4,62.

Versuch 35.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰o	S in %	Bemerkungen
31. III.	7—11	35,0	24,2	6,9		
	11—3	39,0	26,0	6,6	2,82	
	3—7	30,0	25,1	8,3		
	7—7	104,0	75,3	7,4		Galls. S. 2,79.

Versuch 36.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰o	S in %	Bemerkungen
1. IV.	7—11	60,0	37,2	6,2		9 h 15' 4,0 Fel t.
	11—3	53,0	23,8	4,5	2,63	Harn gibt P. R.; kein Eiweiss, kein Gallenfarbstoff.
	3—7	49,0	37,6	7,7		
	7—7	162,0	98,6	6,0		Galls. S. 6,19.

Versuch 37.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰o	S in %	Bemerkungen
2. IV.	7—11	39,0	29,0	7,4		7 Morg. P. R. undeutlich.
	11—3	40,0	28,2	7,0	2,32	
	3—7	44,0	32,0	7,2		
	7—7	123,0	89,2	7,3		Galls. S. 3,09.

Versuch 38.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff 0/000	S in %	Bemerkungen
3. IV.	7—11	47,0	35,3	7,5		9 h 25' 5,0 Fel t. Erste Portion enthält etwas Blut.
	11—3	60,0	27,6	4,6	2,43	3 h Nachm. Galle dünnflüssig, hellgelb. P. R. deutlich.
	3—7	36,0	26,6	7,4		
	7—7	143,0	89,5	6,2		Galls. S. 5,90.

Versuch 39.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff 0/000	S in %	Bemerkungen
4. IV.	7—11	34,0	30,1	8,8		7 h Morg. P. R. undeutlich.
	11—3	41,0	30,6	7,4	2,32	
	3—7	33,0	32,3	9,8		
	7—7	108,0	93,0	8,6		Galls. S. 2,72.

Versuch 40.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff 0/000	S in %	Bemerkungen
8. IV.	7—11	57,0	46,4	8,1		9 h 15' 3,0 Fel tauri.
	11—3	45,0	28,6	6,3	2,30	3 h Nachm. P. R.
	3—7	35,0	42,4	12,4		9 h Abds 3,0 Fel tauri.
	7—7	137,0	117,4	8,5		Galls. S. 5,01.

Versuch 41.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff 0/000	S in %	Bemerkungen
9. IV.	7—11	45,0	34,9	7,7		7 h Morg. P. R., 9 h 3,0 Fel tauri.
	11—3	48,0	29,6	6,1	2,39	3 h Nachm. P. R., Hund sehr unruhig.
	3—7	36,0	31,7	8,8		9 h Abds. 3,0 Fel tauri.
	7—7	129,0	96,2	7,4		Galls. S. 3,76.

Versuch 42.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff 0/000	S in %	Bemerkungen
10. IV.	7—11	37,0	—	—		7 h Morg. P. R. Hund frisst etwas Weissbrod u. Milch, lässt Fleisch unberührt. Galle dunkelroth, enthält Blut. Im Harn Gallfarbst. Indican, P.R., kein Eiweiss.
	11—3	32,0	—	—	2,42	
	3—7	20,0	—	—		
	7— 7	89,0	—	—		Galls. S. 2,49.

Versuch 43.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff 0/000	S in %	Bemerkungen
11. IV.	7—11	50,0	23,9	4,7		9 h M. 4,0 Fel tauri. Hund frisst mit gutem Appetit.
	11—3	48,0	26,5	3,3	2,26	3 h Nachm. P. R. im Harn. Galle hellgelb.
	3—7	35,0	30,5	8,7		9 h Abds 4,0 Fel tauri.
	7—7	133,0	80,9	6,0		Galls. S. 5,55.

Versuch 44.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	S in %	Bemerkungen
12. IV.	7—11	66,0	31,1	4,7		9 h Morg. 4,0 Fel tauri. P. R., kein Gallfarbstoff.
	11—3	54,0	27,3	5,0	2,29	3 h Nachm. P. R.
	3—7	36,0	33,9	9,4		9 h Abds. 4,0 Fel tauri.
	7—7	156,0	92,3	5,9		Galls. S. 6,47.

Versuch 45.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	S in %	Bemerkungen
13. IV.	7—11	59,0	29,0	4,8		9 h Morg. 5,0 Fel t. P. R. Hund frisst mit gutem Appetit.
	11—3	58,0	19,4	3,3	2,45	
	3—7	34,0	29,2	8,5		9 h Abds. 5,0 Fel t.
	7—7	151,0	77,6	5,1		Galls S. 6,13.

Versuch 46.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	S in %	Bemerkungen
14. IV.	7—11	75,0	29,8	3,9		9 h 30′ 5,0 Fel tauri.
	11—3	62,0	29,8	4,8	2,30	Im Harn P. R., Gallenfarbstoff undeutlich.
	3—7	38,0	28,9	7,6		9 h Abds. 5,0 Fel tauri.
	7—7	175,0	88,5	5,0		Galls. S. 7,68.

Versuch 47.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	S in %	Bemerkungen
15. IV.	7—11	70,0	29,2	4,1		9 h 30′ 5,0 Fel tauri.
	11—3	80,0	26,3	3,2	2,42	3 h Nachm. P. R. im Harn, Gmelinsche R. undeutlich; kein Eiweiss.
	3—7	38,0	19,9	5,2		
	7—7	188,0	75,4	4,0		Galls. S. 8,03.

Im allgemeinen gilt von diesen Versuchen dasselbe, was ich bereits bei den vorigen gesagt habe. Auch bei diesen Experimenten finden wir eine gesteigerte Wasser- und Gallensäurenausscheidung; dieselbe erreicht aber bedeutend grössere Werthe als in den Versuchen mit den aus der Hundegalle gewonnenen gallensauren Salzen. Eine Erklärung für diese Abweichung können wir darin finden, dass die Ochsengalle, infolge ihrer anders beschaffenen Constitution, die Leber zu grösserer Thätigkeit anregt. Diese Vermuthung finden wir bereits bei Nissen[1])

1) a. a. O.

erwähnt, der ebenfalls bei seinen Versuchen mit Ochsengalle eine grössere Wasser- und Gallensäurenausscheidung constatiren konnte.

Der absolute Gallenfarbstoffgehalt zeigte auch hier eine deutliche Vermehrung, doch ist dieselbe nicht so bedeutend wie in den vorigen Experimenten mit Hundegalle. Diese auffallende Erscheinung lässt sich auf den reichlichen Gehalt der Ochsengalle an Glycocholsäure zurückbeziehen; denn letztere besitzt nach Rywosch[1]) eine viel geringere toxische Eigenschaft und bedingt nur in einer Concentration von 1 : 50 völlige Auflösung der rothen Blutkörperchen, während taurocholsaures Na schon auf 1 : 600 diese Wirkung entfaltet.

Die Gallensäuren- sowie die Gallenfarbstoffausscheidung durch den Harn zeigte keine nennenswerthen Abweichungen von den Ergebnissen der vorangegangenen Experimente.

Dagegen erfordern die Resultate der S-Bestimmungen eine ausführlichere Besprechung. Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, ergaben die Berechnungen einen viel zu kleinen Gehalt der nach der früher geschilderten Methode gewonnenen gallensauren Salze an S.

Spiro[2]) bestimmte den Procentgehalt der trockenen Galle an S und fand Schwankungen zwischen 1,88 und 3,41 %. Bei gemischter Nahrung fand er 2,5 bis 2,6 %, seltener 2,8 %.

Andere Autoren geben erheblich höhere Zahlen an. Bensch[3]) fand 6,21 %, Bidder[4]) und Schmidt 5—6 %. Ueber die hohen Zahlen von Bidder und Schmidt habe ich mich schon früher ausgesprochen. Die Analysen von Bensch beziehen sich auf den trockenen Rückstand des Alkoholauszuges und sind ebenfalls unverständlich hoch.

---

1) »Ueber die giftige Wirkung der Gallensäuren etc.« Dissertation. Dorpat 1891.

2) Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abth. Supplementband.

3) Annal. d. Chemie u. Pharmak. Bd. 65 S. 215, citirt nach Hoppe-Seyler, »Physiol. Chemie«, S. 304.

4) a. a. O.

Weiss[1]) sagt, dass die Nahrungszufuhr keinen Einfluss auf den Procentgehalt der Galle an S hat und dass in der Hundegalle nur taurochols. Na vorkommt. Nun bestimmte er den S. im trockenen Rückstand des absoluten Alkoholextractes aus der Galle auf 4,32 bis 4,84 %. Reines taurochols. Na verlangt aber 5,95 % S. Die Differenz von circa 1½ % S klärt er nicht auf. Winteler fand bei seinen Bestimmungen nach der obigen Tabelle 2,3 bis 2,8 %, im Mittel ca. 2,5 %, d. h. viel zu wenig, weniger als die Hälfte von dem, was verlangt werden musste, wenn es sich um reines taurochols. Na handeln sollte. Für diese Differenz musste eine Aufklärung gesucht werden.

Ein Fehler fand sich in den Analysen, indem die Asche lediglich mit kohlens. Natron statt mit Na_2CO_3 und Salpeter zusammengeschmolzen worden war. Daher konnte ein Theil der gebildeten Schwefelsäure durch die Kohle eine Reduction erlitten haben. Controlbestimmungen ergaben aber, dass der Fehler höchstens 0,3% S betrug, um welche das Resultat hier höher ausfiel. Wir hätten dann einen Durchschnitt von 2,8%, der natürlich ebenfalls ungenügend ist. Unterlassen der Oxydation mit rauchender Salpetersäure und Bestimmen des S nach der gewöhnlichen Schmelzmethode gab kein anderes Resultat. Nun wurde die Reinheit der zur Bestimmung verwandten gallensauren Salze untersucht. Wahrscheinlich wurden beim Extrahiren mit 96 % Alkohol die gallensauren Salze nur sehr unrein gewonnen. In der That ergab es sich, dass wenn man den durch Extrahiren mit 96 % Alkohol gewonnenen Rückstand mit absolutem Alkohol in der Wärme mehrfach (dreimal) auszog, circa die Hälfte des Rückstandes ungelöst blieb. Derselbe war von bräunlicher Farbe, fühlte sich sandig an, war in H_2O löslich, enthielt viele Chloride, bestand im Wesentlichen aus anorganischen Stoffen, nur zum kleinsten Theil aus organischen und gab keine Pettenkofer'sche Reaction, bestand also nicht aus gallensauren Salzen. Weitere Untersuchungen des fraglichen Rückstandes wurden, als nicht im Rahmen dieser Arbeit liegend, nicht vorgenommen. Uns genügte die Thatsache, dass diese unlöslichen Massen nichts

1) a. a. O.

von gallensauren Salzen enthielten. Jedenfalls ergab sich für uns die Nothwendigkeit, für die S-Bestimmungen die gallensauren Salze noch weiter zu reinigen. Daher wurde von jetzt ab die Galle eingedampft, zuerst mit 96% Alkohol extrahirt, filtrirt, das Filtrat zur Trockne eingedampft und noch einmal, diesmal aber mit absolutem Alkohol (3 mal) extrahirt. Aus diesem zweiten Extract wurden dann erst die gallensauren Salze mit Aether gefällt. Diese wurden bis zum constanten Gewicht getrocknet, davon 1,0—1,5 zur S-Bestimmung verwandt, die nun in der Weise vorgenommen wurde, dass nach Verkohlen mit rauchender Salpetersäure mit reinem Na_2CO_3 und Salpeter zu gleichen Theilen im Silbertiegel die Kohle zusammengeschmolzen wurde, bis die Schmelze vollkommen weiss war. Das weitere Verfahren ist das übliche, auch vorher verwandte. Aber auch jetzt noch fielen die S-Bestimmungen ungenügend aus, sie ergaben zwischen 3,4 und 3,5%. Eine nochmalige Reinigung der gallensauren Salze zeigte, dass bei erneuter Extraction mit absolutem Alkohol wiederum ein Theil des Rückstandes (etwa 1/6) sich nicht löste, und dieser ergab auch keine Pettenkofer'sche Reaction; doch damit war der grosse Ausfall von ca. 2% S. nicht erklärt. In dem Gang der Analyse waren Fehler nicht aufzufinden, die einzelnen Analysen und Controlbestimmungen stimmten gut untereinander überein. Es musste daher eine andere Erklärung für die auffälligen Resultate der S-Analysen gesucht werden. Ich werde auf diesen wichtigen Punkt später noch einmal zurückkommen. Jedenfalls sollten, da die ersten Versuche mit Fel Tauri keinen Entscheid für die Frage abgaben, ob beim Hunde auch das per os zugeführte Na. glycochol. in die Galle übergeht, noch neue Versuche hierüber angestellt werden. Dass die absoluten S-Zahlen keine Beweiskraft haben konnten, war klar, aber selbst die relativen procentischen Zahlen waren doch nicht ohne Bedeutung. Wirkte das zugeführte Na. glycochol. in der Weise, dass es, resorbirt, nur die Leber zu stärkerer Secretion und erhöhter Bildung taurochols. Na anregte, aber selbst als solches nicht ausgeschieden oder zu taurochols. Na im Blute oder der Leber umgesetzt wurde, so mussten die procentischen

Zahlen der ausgeschiedenen Gallensäure an S die gleichen bleiben, wurde dagegen auch glychochols. Na ausgeschieden, so mussten sie sinken, und zwar um so stärker, je mehr glycochols. Na zugeführt und auch ausgeschieden wurde.

Auch die Reinheit des zugeführten Fel tauri wurde angezweifelt und geprüft. Es ergab sich, dass 25 % desselben Verunreinigungen waren. Es wurde daher mehrfach mit absolutem Alkohol extrahirt, der Rückstand des Filtrates auf constantes Gewicht gebracht. Eine S-Bestimmung des derart gewonnenen und zu den späteren Versuchen verwandten Präparates ergab 2,4 bis 2,7 % S. Demnach bestand es fast zu gleichen Theilen aus taurochols. und glycochols. Na.

Die Tabellen sind derart angeordnet, dass neben der Gallenmenge und den Gallensäuren sich der für die S-Ausscheidung bestimmte Werth finden lässt. Derselbe ist auf taurocholsaures Natron verrechnet, wobei ein Rest blieb, der nebenan gestellt wurde.

Tabellen. Kein Maulkorb. (Dr. Gertner.)

Versuch 48. 26. X.

Zeit	Galle in ccm	Gall.-Säuren	Absol. S-Menge	S in %	Na tau roch.	Rest	Bemerkungen
7—11	56,0	4,66	0,1285	2,75	2,16	2,30	9 h 50' 3,0 Fel taur. per Schlundsonde.
11—3	55,0						
3—7	37,0						
7—7	148,0						

Versuch 49. 27. X.

Zeit	Galle in ccm	Gall.-Säuren	Absol. S-Menge	S in %	Na tau roch.	Rest	Bemerkungen
7—11	45,0	2,62	—	—	—	—	—
11—3	38,0						
3—7	31,0						
7—7	114,0						

Versuch 50. 28. X.

Zeit	Galle in ccm	Gall.-Säuren	Absol. S-Menge	S in %	Na tau roch.	Rest	Bemerkungen
7—11	47,0	4,46	0,1284	2,88	2,12	2,34	9 h 10' 2,25 Fel t.
11—3	46,0						
3—7	32,0						
7—7	125,0						

Versuch 51. 29. X.

Zeit	Galle in ccm	Gallen-säuren	Absol. S-Menge	S in %	Na tau roch.	Rest	Bemerkungen
7—11	48,0						
11—3	60,0	4,63	0,1310	2,83	2,14	2,49	9 h 45' 2,25 Fel t
3—7	38,0						
7—7	146,0						
Versuch 52. 30. X.							
7—11	69,0						
11—3	48,0	4,57	0,1512	3,31	2,54	2,03	8 h 45' 2,25 Fel t.
3—7	34,0						
7—7	146,0						
Versuch 53. 31. X.							
7—11	54,0						
11—3	68,0	4,38	0,1139	2,60	1,91	2,47	9 h 50' 2,25 Fel t Hund wiegt 20 kg 100 g.
3—7	40,0						
7—7	162,0						

Versuch 54. 9. XI.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/ooo	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch.	Rest
7—11	52,0	16,2	3,12				
11—3	53,0	23,5	4,44	0,1488	3,22	2,50	2,11
3—7	38,0	17,0	5,54				
7—7	143,0	56,7	4,43	Gallens. S. 4,61. 9 h 30' 2,25 Fel t.			
Versuch 55. 10. XI.							
7—11	53,0	21,2	4,01				
11—3	54,0	20,5	3,79	0,1025	2,44	1,72	2,48
3—7	31,0	17,4	5,63				
7—7	138,0	59,1	4,47	Gallens. S. 4,20. 9 h 15' 2,25 Fel t.			
Versuch 56. 11. XI.							
7—11	50,0	16,9	3,39				
11—3	40,0	15,9	3,99	0,1169	2,52	1,96	2,68
3—7	34,0	18,4	5,42				
7—7	124,0	51,2	4,27	Gallens. S. 4,64. 9 h 20' 3,0 Fel t.			

Versuch 57. 12. XI.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‱	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch.	Rest
7—11	42,0	19,4	4,62				
11—3	63,0	18,4	2,92	0,1243	2,74	2,08	2,46
3—7	42,0	19,8	4,72				
7—7	147,0	57,6	4,08	Gallens. S. 4,54. 10 h 15' 3,0 Fel t.			
Versuch 58. 13. XI.							
7—11	71,0	23,2	3,27				
11—3	52,0	25,2	4,84	0,1434	3,04	2,41	2,31
3—7	31,0	17,5	5,65				
7—7	154,0	65,9	4,59	Gallens S. 4,72. 8 h 40' 3,75 Fel t.			
Versuch 59. 14. XI.							
7—11	59,0	23,9	4,06				
11—3	59,0	17,8	3,03	0,1269	2,33	2,13	3,32
3—7	30,0	17,0	5,66				
7—7	148,0	58,7	4,19	Gallens. S. 5,45. 9 h 45' 3,75 Fel t.			
Versuch 60. 15. XI.							
7—11	47,0	22,5	4,79				
11—3	80,0	23,6	2,95	0,1646	2,69	2,76	3,36
3—7	35,0	15,0	4,59				
7—7	162,0	61,1	4,11	Gallens. S. 6,12. 10 h 20' 4,4 Fel t.			
Versuch 61. 16. XI.							
7—11	70,0	25,1	3,59				
11—3	101,0	29,4	2,91	0,1515	2,64	2,54	3,20
3—7	52,0	21,2	4,17				
7—7	222,0	75,7	3,56	Gallens. S. 5,74. 10 h 10' 4,4 Fel t.			
Versuch 62. 17. XI.							
7—11	74,0	21,8	2,95				
11—3	79,0	26,0	3,29	0,1538	2,31	2,58	4,08
3—7	36,0	20,0	5,57				
7—7	189,0	67,8	3,94	Gallens. S. 6,66. 9 h 15' 4,4 Fel t.			

Versuch 63. 18 XI.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch	Rest
7—11	72,0	30,0	4,17				
11—3	90,0	27,9	3,10	0,1543	2,43	2,59	3,76
3—7	35,0	19,4	5,54				
7—7	197,0	77,3	4,27	Gallens. S. 6,35. 9 h 40' 4,4 Fel t.			

Versuch 64. 19. XI

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch	Rest
7—11	54,0	21,4	3,97				
11—3	96,0	28,2	2,94	—	—	—	—
3—7	38,0	21,2	5,73				
7—7	188,0	70,8	4,21	9 h 40' 4,4 Fel t.			

Versuch 65. 20. XI.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch	Rest
7—11	90,0	25,7	2,85				
11—3	81,0	24,4	3,01	0,1708	2,12	2,87	5,19
3—7	36,0	16,6	4,63				
7—7	207,0	66,7	3,49	Gallens. S 8,06. 8 h 40' 3,0 Fel t. 11 h 10' 3,0 Fel t.			

Versuch 66. 21. XI.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch	Rest
7—11	85,0	26,1	3,07				
11—3	64,0	19,5	3,05	0,1875	2,22	3,15	5,30
3—7	51,0	21,1	4,23				
7—7	200,0	66,7	3,45	Gallens. S. 8,45 8 h 45' 3,0 Fel t. 12 h 3,0 Fel t.			

Die Ausscheidung des Gallenwassers und der gallensauren Salze, wie sie in den Tabellen der obigen Versuchsreihe verzeichnet sind, geben nicht viel Veranlassung zu weiteren Besprechungen. Die Resultate dieser Versuchsreihe sind nur eine weitere Bestätigung derjenigen des vorigen. Gallenwasser und Gallensäuren sind entsprechend der zugeführten Menge der gallensauren Salze vermehrt, und zwar wird, wie ein Blick auf die Tabellen zeigt, innerhalb von 8—10 Stunden fast die ganze eingeführte Menge der gallensauren Salze in der ausgeschiedenen Galle wiedergefunden. Die Gallenmenge steigt von 120 bis auf 222 ccm, und die der gallensauren Salze von 2,4 bis auf 8,45 in dem

gleichen Zeitraume, während die Gallenfarbstoffausscheidung fast unverändert blieb.

Das Resultat der S-Bestimmungen ist ein recht bemerkenswerthes. Der Procentgehalt der Galle an S sank von 3,5% bis auf 2,1% und im Durchschnitt etwa auf 2,5%, so dass trotz der mässigen absoluten Zunahme des daraus zu berechnenden taurocholsauren Na ein immer grösserer (bis zu 5,3 g in 12 Stunden) Rest übrig blieb, der einer S-freien Substanz angehören musste. Dass die absolute Menge der ausgeschiedenen und durch die S-Bestimmungen als solche nachgewiesenen Taurocholsäure zunahm, ist nicht zu verwundern, da auch in der eingeführten Ochsengalle bedeutende Mengen von taurochols. Na enthalten waren. Es lag, da nach der Zufuhr der glycochols. Na enthaltenden Ochsengalle der S-freie Rest der Hundegalle so auffallend zunahm, der Schluss nahe, dass auch grössere Mengen glycochols. Na in die Hundegalle übergegangen wären. Aehnliche Vermuthungen sind, ich verweise auf die am Anfange dieser Arbeit gegebene Literaturübersicht, schon von mancher Seite geäussert worden. Weiss[1]) hat auch einen Beweis dafür beizubringen gesucht, der ihm nach meiner Meinung nicht geglückt ist und bei dem er sich auf nicht genügende S-Bestimmungen stützte. Ich kann auch in unseren bisherigen Versuchsergebnissen wohl eine Begründung einer Behauptung oder einer Theorie, aber keinen sicheren Beweis, keine Aufdeckung einer neuen Thatsache sehen.

Bei dem grossen physiologischen Interesse, das aber diese Frage hatte, wurde ein neuer Weg der Beweisführung versucht. Wir suchten die Glycocholsäure direct nachzuweisen, indem wir in der erhaltenen Galle die Glycocholsäure in Glycocoll- und Cholalsäure spalteten und die Gegenwart von Glycocoll durch seine chemischen Eigenschaften feststellten.

Zuerst wurde in dem verwandten Fel Tauri in der angegebenen Weise der Nachweis von Glycocoll, welches ja dort bestimmt vorhanden war (Glycocholsaures Na) versucht. Die

1) a. a. O.

Methode entsprach im Wesentlichen den Angaben von Hammarsten[1]). Der Gang der von uns vorgenommenen Analyse (im Verein mit Dr. Gertner) war folgender: Eine Quantität von 10,0 Fel tauri wird in H_2O gelöst, dann Plumb. acet. bas. solut. nebst einigen Tropfen Ammoniak hinzugesetzt, wobei sich ein starker Niederschlag von gallensauren Salzen bildet. Der Niederschlag wird gesammelt, einige Male mit H_2O gewaschen, getrocknet; darauf bringt man ihn vom Filter und löst ihn in erwärmtem Alkohol, der mit Salzsäure angesäuert ist.

Es bildet sich hierbei ein weisser Niederschlag von Chlorblei, welcher sofort abfiltrirt wird, Chlorblei bleibt auf dem Filter und das Filtrat mit den im Alkohol gelösten gallensauren Salzen wird auf dem Wasserbade erwärmt, bis der Alkohol entwichen ist. Sodann setzt man Wasser und HCl bis zur stark sauren Reaction hinzu und kocht mehrere Stunden im Rückflusskühler, um die Gallensäuren zu zersetzen. Dabei bilden sich harzige unlösliche Dyslysine, welche abfiltrirt werden, in dem Filtrat hatten wir jetzt die wässerige saure Lösung von Taurin und salzsaurem Glycocoll. Das Filtrat mit diesen Bestandtheilen wird eingeengt, klar filtrirt und zur Trockene verdunstet. Den Rückstand behandelt man zum Zweck der Trennung mit starkem Alkohol, wobei salzsaures Glycocoll sich löst, das Taurin ist in absolutem Alkohol fast unlöslich und bleibt auf dem Filter. Die derart dargestellte alkoholische Lösung von salzsaurem Glycocoll wird zur Trockene verdunstet, es bleibt ein schwärzlicher Rückstand. Zum Nachweise des Glycocoll sollte das Verhalten desselben gegen Kupfer geprüft werden.

Hammarsten gibt an: »Glycocoll löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit auf, reducirt es aber nicht in der Siedehitze. Eine siedend heisse Lösung von Glycocoll löst eben gefälltes Kupferoxydhydrat zu einer blauen Flüssigkeit auf, aus welcher nach genügender Concentration beim Erkalten dunkelblaue Nadeln auskrystallisiren«. Ferner schreibt er vor, das salzsaure Glycocoll mit Bleioxydhydrat zu versetzen, mit H_2S zu entbleien und dann mit Thierkohle zu entfärben.

1) Lehrbuch der physiolog. Chemie S. 204. Wiesbaden 1895, 3. Aufl.

Wir wollten ein kürzeres Verfahren einschlagen und gingen folgendermassen vor: das salzsaure Glycocoll wurde mit Wasser gelöst und theils mit Ammoniak, theils mit Natron- oder Kalilauge schwach alkalisch gemacht und klar filtrirt; nun wurde frisch gefälltes Kupferoxydhydrat hinzugesetzt, das zu einer blauen Flüssigkeit gelöst wurde, die sich in der Siedehitze nicht reduzirte. Die blaue Lösung wurde klar filtrirt, ein Theil des Wassers verdunstet, im Exsiccator schieden sich lange dunkelblaue Nadeln aus, welche sternförmig angeordnet waren. Dieser Versuch wurde wiederholt und gab dasselbe Resultat, so dass kein Zweifel besteht, dass wir auf diesem Wege Glycocoll nachgewiesen haben.

Nun kam es darauf an, in den gallensauren Salzen der Versuchstage mit Fel tauri Glycocholsäure nachzuweisen. Die Salze wurden genau in der beschriebenen Weise zerlegt und dabei eine schwärzlich braune Masse erhalten, die für salzsaures Glycocoll gehalten wurde; ein Theil davon wurde mit Wasser gelöst, mit Kalilauge schwach alkalisch gemacht und klar filtrirt, worauf frisch gefälltes Kupferoxydhydrat zugesetzt wurde; ein Theil des Kupfers löste sich mit blaugrüner Farbe, wurde beim Kochen nicht reducirt und beim Verdunsten des Wassers blieben lange, sternförmig angeordnete Nadeln zurück, die mit blossem Auge keine bestimmte Färbung erkennen liessen, weil ihre Zahl nicht sehr gross war, unter dem Mikroskop aber sah man, dass diese Nadeln blau gefärbt waren. Diese Reaction ist nach meiner Meinung so deutlich und beweisend, dass man bei positivem Ausfall derselben das Vorhandensein der Glycocholsäure nicht bestreiten kann. Eine Wiederholung des Versuches lieferte dasselbe Resultat. Zur Controlle nahmen wir nun einerseits normale gallensaure Salze des Hundes und setzten 9 % reines glycocholsaures Natron (von Merck, Darmstadt) hinzu, andererseits nahmen wir reine gallensaure Salze vom Hunde und untersuchten beide Portionen getrennt auf Glycocoll. Die normalen Salze ergaben kein Resultat beim Behandeln mit Kupfer, während die künstlich bereitete Mischung mit Glycocholsäure die Verbindung von Glycocoll mit Kupfer als blaue Nadeln lieferte.

Die letzte Reaction war wohl schwach, liess aber unter dem Mikroskop deutlich die charakteristischen blau gefärbten Nadeln erkennen. Es ist hier wohl der Ort, um im Anschluss an den versuchten aber vergeblichen Nachweis von Glycocoll in der normalen Hundegalle das auffällige Ergebniss unserer S.-Bestimmungen in derselben zu erörtern.

Derjenige Gedanke, der sich uns zuerst bei dem Ausfall der S.-Bestimmungen in der normalen Galle unseres Versuchshundes aufdrängte, war der, dass entgegen der allgemeinen Annahme auch die normale Hundegalle eine schwefelfreie Gallensäure, d. h. Glycocholsäure enthält oder sagen wir wenigstens enthalten kann. Wir wissen ziemlich sicher, dass in der menschlichen Galle der Gehalt an glycocholsauren und taurocholsauren Salzen ausserordentlich wechselt. Wir kennen Analysen (Jakobson), aus denen hervorgeht, dass in der menschlichen Galle gelegentlich nur Glycocholsäure enthalten ist, während in anderen Fällen ein S.-Gehalt von 0,021 % bis 0,925 %, ja von 2,67 % gefunden wurde, was auf einen sehr bedeutenden Gehalt der untersuchten Galle an tauchorolsaurem Na schliessen lässt, gelegentlich soll sogar die Taurocholsäure (Trifanowski[2]) erheblich überwiegen.

Aehnliches ist von der Rindergalle bekannt. Sie enthält manchmal überwiegend Taurocholsäure, manchmal auch wieder überwiegend Glycocholsäure. Woher das kommt, weiss man nicht. Man hat die Nahrung dafür verantwortlich gemacht, und doch muss constatirt werden, dass man in speciell darauf gerichteten Untersuchungen einen Einfluss der verschiedenen Nahrung auf das relative Mengenverhältniss der zwei Gallensäuren bisher nicht hat nachweisen können. Sollten hier unbekannte individuelle Verhältnisse mitspielen? Sollte in derselben Thierklasse der Organismus des einen Individuums mehr zur Bildung von Taurocholsäure, der des anderen von Glycocholsäure disponirt sein? Eine derartige Vermuthung ist nicht abzuweisen, besonders mit Rücksicht auf den nicht auffindbaren Einfluss der Nahrung und in der Ueberzeugung, dass bei derselben Thierklasse die

1) Bericht d. deutschen chem. Ges. Bd. 6.

2) Pflüger's Archiv Bd. 9.

Ernährung der einzelnen Individuen durchaus nicht so principiell schwankt, Beweise dafür und Gründe, auf welche diese Verschiedenheit des individuellen Verhaltens zurückzuführen wäre, fehlen natürlich vollkommen. Nun finden wir zwar bei allen Thieren, besonders den Säugethieren, eine Säure vorwiegend, aber die andere fehlt doch nicht ganz. Nur der Hund soll hier eine Ausnahme machen. In seiner Galle soll sich nur Taurocholsäure finden. Auf die mangelhafte Beweiskräftigkeit der S.-Bestimmungen vieler Autoren habe ich schon früher aufmerksam gemacht. Es muss mit anderen genauen Methoden nach der Gegenwart von Glycocholsäure in der normalen Hundegalle gesucht werden. Vielleicht verhalten sich auch hier die einzelnen Individuen verschieden, vielleicht hatten wir ein Thier vor uns, das auch Glycocholsäure bildete. Jedenfalls betrachte ich durch unsere Untersuchungen die Annahme, dass sich in der Hundegalle nur Taurocholsäure findet, als erschüttert und fordere zu erneuten Untersuchungen hierüber an der Hand anderer Methoden auf. Die S.-Bestimmung allein genügt nicht aus vielen Gründen, von denen ein neuer erst kürzlich von Hammarsten aufgedeckter gleich noch ausführlicher erwähnt werden wird. Allerdings haben wir bei direct darauf hin vorgenommenen Untersuchungen kein Glycocoll in der normalen Galle unseres Versuchshundes auffinden können, jedoch ist dies meiner Ueberzeugung nach kein Beweis dafür, dass mässige Mengen von Glycocholsäure nicht doch in der untersuchten Galle enthalten waren. Die Methode ist nicht genau genug. Gelang es uns doch selbst nach Zusatz von 9 % reinen glycocholsauren Natrons zur Hundegalle nur Spuren von Glycocoll mikroskopisch nachzuweisen. Ich betrachte nur unsere positiven Ezgebnisse nach dieser Richtung als beweisend, nicht dagegen unsere negativen. Specielle systematische Untersuchungen sind hier sicher am Platze. Wie dem aber auch sein mag, sehr interessant ist jedenfalls der Nachweis, dass beim Hunde künstlich (per os) zugeführtes glycocholsaures Natron als solches resorbirt und von der Leber mit der Galle unverändert wieder ausgeschieden wird, und dies Factum wäre um so merkwürdiger, wenn sich meine Vermuthungen, dass die

normale Hundegalle auch Glycocholsäure enthält, nicht bestätigen sollte. Es ist hier der Ort, noch einmal auf die früher ausführlich besprochenen zahlreichen bedeutungsvollen, aber meiner Ansicht nicht ganz beweiskräftigen Versuche von Weiss[1]) hinzuweisen, der gleich vielen anderen Autoren den Uebergang von glycocholsaurem Na. in die Hundegalle nach Zufuhr derselben per os behauptet, aber vor allen Anderen auch am wahrscheinlichsten gemacht hat.

Neuere wichtige Untersuchungen von Hammarsten[1]) haben die Beweiskräftigkeit aller bisherigen S.-Analysen für die Galle in Frage gestellt. Er fand, dass die Menschengalle bisweilen Schwefel in aetherschwefelsauren Verbindungen enthält. Die Menge dieses S. kann sogar $^1/_4$—$^1/_3$ der gesammten S.-Menge betragen. Aehnliches gilt für die Galle der Haifische. Die Berechnungen der Taurocholsäure aus dem Schwefelgehalte der gallensauren Salze sind demnach so lange als ganz unsicher zu bezeichnen, bis nicht nachgewiesen ist, dass die Galle der Thiere den Schwefel nicht auch in dieser anderen Verbindung enthält.

Weitere Versuche wurden nun von uns zur Bekräftigung der bisher erhaltenen Resultate mit Zufuhr reiner gallensaurer Salze (E. Merck in Darmstadt) gemacht. Die Versuchsanordnung blieb die gleiche wie bisher.

Nur in Bezug auf die Gewinnung der gallensauren Salze und die S.-Bestimmungen ist zur Vermeidung von Unklarheiten folgendes zu bemerken. Die gallensauren Salze wurden noch nach der zuerst von uns eingeschlagenen Methode (Extraction auf 96 % Alkohol etc.) gewonnen und in dem so erhaltenen Extractrückstande die S.-Bestimmung angestellt. Verrechnet wurden die erhaltenen Schwefelmengen, aber nur auf die bei nochmaliger Extraction des ersten Rückstandes und Erschöpfung desselben mit absolutem Alkohol gewonnenen Mengen, die in den Tabellen, nach den ersten Zahlen für die Extracte mit 96 % Alkohol allein, auch noch aufgeführt sind.

1) a. a. O.

2) Nova Acta Reg. Soc. Scient. Upsal. 6. 16, und sein Lehrbuch. 3. Aufl. Wiesbaden 1895.

Die Columne Rest bedeutet folgendes: Die erhaltenen S.-Zahlen (absolute Menge) wurden auf taurochols. Na berechnet und die so erhaltene Zahl von der durch die zweite Extraction mit absolutem Alkohol gewonnenen Menge gallensauren Salze abgezogen. Dieser Rest entspricht einer schwefelfreien Substanz. Aus der Grösse derselben hofften wir, wie bei den Versuchen mit Fel tauri, Rückschlüsse machen zu können.

Als Vergleichzahlen von Normalversuchen kommen hier, da es Maulkorbversuche sind, folgende Zahlen in Betracht.

Gallenmenge 84,1 ccm mit 2,1 gallens. Salzen und 65,3 mg Bilirubin.

(Siehe Tabelle auf S. 50 u. 51.)

Diese Tabellen zeigen in Bezug auf die Mehrausscheidung der Gallenmenge sowie der Gallensäuren keine wesentlichen Unterschiede mit den Ergebnissen der vorhergegangenen Versuche. Glycocholsaures Na hatte, im Vergleich mit taurocholsaurem Na, eine stärkere Wasserausscheidung zur Folge.

Bei den Versuchen mit Eingabe von glycocholsaurem Na ist bemerkenswerth, dass der Procentgehalt des S.-Gehaltes (auf das Extract mit absolutem Alkohol berechnet) erheblich sank. Den Procentgehalt des absoluten Alkoholextractes (doppelte Extraction) an S. haben wir normalerweise, wie früher angegeben, auf 3,4 bis 3,5 bestimmt. Bei Einfuhr von taurocholsaurem Na (d. h. einer S.-haltigen Verbindung) steigt er auf 4,8—5,0, d. h. um 1—1 1/2 %, dagegen hält sich der Rest, d. h. der Unterschied zwischen Wägung und Rechnung stets ungefähr auf der gleichen Höhe, d. h. auf 0,5—0,6. Aus den Experimenten geht hervor, dass bis zu 2/3 des eingegebenen Na taurocholic. mit der Galle desselben Tages wieder ausgeschieden wurden.

Dem gegenüber stehen die Versuche mit Eingabe von glycochols. Na (Versuch 71—74). Hier steigt nicht wie bei den vorigen Versuchen der S.-Gehalt der erhaltenen gallensauren Salze um 1 %, sondern er ist um 1 % gefallen, entsprechend der Zufuhr einer S.-freien Verbindung und demnach ist auch der Rest (der Unterschied zwischen Wägung und Verrechnung der erhaltenen S.-Menge) gestiegen. Statt 0,5—0,6 finden wir

Versuch 67. (Maulkorb, Dr. Winteler).

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff in mg	Gallensäuren bei Extraction mit 96 % Alkohol	Gallensäuren bei Extraction mit absolut. Alkohol	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch.	Rest	Bemerkungen
21. IV.	7—11	58,0	35,4	5,77	3,07	0,1469	4,78	2,47	0,60	9 h Mgs. 3,0 Na tauroch. per Schlunds.
	11—3	56,0	43,1							3 h Nachm. Harn gibt P. R.
	3—7	28,0	28,1							7 h Abends P. R. im Harn.
	7—7	142,0	106,6							
Versuch 68.										
22 IV.	7—11	50,0	33,2	3,16	2,01	0,0901	4,48	1,52	0,49	Morgens im Harn keine P. R.
	11—3	50,0	39,5							
	3—7	30,0	24,9							
	7—7	130,0	97,6							
Versuch 69.										
23. IV.	7—11	61,0	26,6	6,02	3,85	0,1943	5,04	3,27	0,58	9 h Morg. 3,0 Na tauroch.
	11—3	56,0	23,6							3 h Nachm. P. R. positiv.
	3—7	24,0	26,5							Galle sehr dunkel, braungelb.
	7—7	141,0	76,7							
Versuch 70.										
24. IV.	7—11	41,0	30,6	3,00	1,88	0,0772	4,10	1,29	0,59	7 h Morgs. Harn gibt keine P. R.
	11—3	46,0	32,6							
	3—7	44,0	31,0							
	7—7	131,0	94,2							

Versuch 71.

25. IV	7—11	58,0	35,4	4,22	3,03	0,0901	2,99	1,52	1,51	9 h Morgs. 2,0 Na glycocholicum per Schlundsonde.
	11—3	60,0	37,5							3 h Nachm. Harn gibt P. R., kein Eiweiss, kein Gallenfarbstoff.
	3—7	40,0	34,9							
	7—7	158,0	107,8							

Versuch 72.

26. IV.	7—11	34,0	35,2	2,85	2,00	0,0749	3,74	1,26	0,74	7 h Morg. im Harn undeutlich P. R.
	11—3	29,0	31,5							
	3—7	31,0	30,7							
	7—7	94,0	97,4							

Versuch 73.

27. IV.	7—11	60,0	42,3	4,65	2,87	0,0813	2,83	1,37	1,50	9 h Morg. 2,5 Na glycocholicum. Galle enthält Spuren von Blut.
	11—3	62,0	34,7							3 h Nachm. im Harn P. R. positiv.
	3—7	40,0	30,8							7 h Abends ebenfalls.
	7—7	162,0	107,8							

Versuch 74.

28. IV.	7—11	35,0	31,3	2,90	1,91	0,0735	3,84	1,28	0,63	7 h Morgens im Harn nichts pathol. nachweisbar. P. R. negativ. Hund vollständig gesund.
	11—3	40,0	29,4							
	3—7	35,0	25,7							
	7—7	110,0	86,4							

hier 1,5, während die berechnete Menge von taurochols. Na annähernd die gleiche bleibt wie an den versuchsfreien Tagen, d. h. gegen 1,3. Alles dies lässt den Schluss gerechtfertigt erscheinen, dass auch das eingeführte und resorbirte glycochols. Na als solches mit der Hundegalle zur Ausscheidung gelangt. Ein Unterschied der beiden Salze auf die Gallenfarbstoffausscheidung, die recht hoch ausfällt, ist in dieser Versuchsreihe nicht deutlich erkennbar.

Ein zweiter Versuch verlief folgendermaassen.

Die Versuchsbedingungen waren die gleichen, nur dass in den versuchsfreien Zeiten (Nacht) kein Maulkorb vorgelegt wurde. Die gallensauren Salze, welche aus der Galle dargestellt wurden, wurden von vorneherein doppelt gereinigt (Extraction zuerst mit 96% Alkohol, später noch einmal mit absolutem Alkohol). Die Zahlen für die durch Extraction mit 96 % Alkohol erhaltenen gallensauren Salze kamen daher in diesen Versuchen in Wegfall.

Als Vergleichszahlen gelten hier, nach den früheren Normalversuchen ohne Maulkorb, folgende Mittelzahlen.

118 ccm Galle mit 2,4 gallensauren Salzen und 60 mg Bilirubin und einem S.-Gehalt von 3,4—3,5%. Gegeben wurde nur reines glycocholsaures Natron, von E. Merck (Darmstadt) bezogen.

Versuch 75. 2. XII. (Dr. Gertner.)

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰₀	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch.	Rest
7—11	42,0	19,2	4,5				
11—3	43,0	29,5	6,8	—	—	—	—
3—7	27,0	12,3	7,2				
7—7	112,0	61,0	6,1	Gallens. S. 2,36.			

Versuch 76 3. XII.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰₀	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch.	Rest
7—11	52,0	25,5	4,9				
11—3	40,0	20,6	5,1	—	—	—	—
3—7	31,0	18,6	6,0				
7—7	123,0	64,7	5,3	Gallens. S. 2,30.			

Versuch 77.

4. XII. 9 h 25' Morg. 3,0 Na glycoch.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/ooo	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch.	Rest
7—11	57,0	21,1	3,7				
11—3	65,0	21,4	3,2	0,0879	2,29	1,44	2,40
3—7	38,0	18,8	4,9				
7—7	160,0	61,3	3,9	Gallens. S. 3,84.			

Versuch 78.

5 XII. 9 h 25' Morg. 4,0 Na glycoch.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/ooo	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch.	Rest
7—11	50,0	20,8	4,1				
11—3	64.0	15,1	2,3	0,0992	2,41	1,66	2,46
3—7	42,0	23,9	5,6				
7—7	156,0	59,8	4,0	Gallens. S. 4,12.			

Versuch 79.

6. XII. 9 h 50' Morg. 5,0 Na glycoch.

Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/ooo	Absolute S-Menge	S in %	Na tauroch.	Rest
7—11	65,0	24,9	3,8				
11—3	92,0	24,0	2,6	0,1060	2,31	1,78	2,81
3—7	52,0	18,0	3,4				
7—7	209,0	66,9	3,3	Gallens. S. 4,59.			

Diese Versuchsreihe bietet ganz das erwartete Resultat. Die Ausscheidung von Wasser und gallensauren Salzen ist erheblich gesteigert. Die Gallenmenge an einem Versuchstage sogar ganz ausserordentlich vermehrt (80 %). Wir hatten schon in den früheren Versuchsreihen nachgewiesen, dass gerade glycochols. Na diesen Einfluss in hohem Maasse ausübt. Die Gallenfarbstoffzahlen bieten wenig Abweichung von Normalen (geringere Giftigkeit des glycochols. Na gegenüber dem taurochols. Na auf das Blut). Auch die S.-Bestimmungen bieten dieselben Verhältnisse wie in dem vorigen Versuche. Der Procentgehalt der ausgeschiedenen Galle von S. sinkt an den Versuchstagen von 3,4 auf 2,4, d. h. wiederum um 1 %, der schwefelfreie Rest steigt sehr an.

Zum Nachweise des Glycocolls an den Tagen der Application von glycochols. Na wurden 8,0 der dargestellten gallensauren

Salze nach der früher beschriebenen Methode verarbeitet und mit ihr deutlich Glycocoll nachgewiesen. Die für salzsaures Glycocoll angesehene Masse gab mit frisch gefülltem Kupferoxydhydrat, in alkalischer Lösung versetzt, eine blaugrüne Lösung, die in der Hitze keine Reduction zeigte und beim Verdunsten lange Nadeln von blauer Farbe lieferte. Der Uebergang der Glycocholsäure in die Hundegalle scheint mir demnach auch hier definitiv bewiesen. Ueber die Quantitäten, um die es sich hier handelt, sind brauchbare Angaben von uns nicht zu machen.

Versuche mit gallensauren Alcalien per Clysma.

Hiezu wurden die aus der Hundegalle normaler Tage durch Extraction mit 96 % Alkohol dargestellten gallensauren Salze benutzt, die in 100 ccm lauwarmen Wassers gelöst dem Thiere ins Rectum gebracht wurden.

Die Vergleichszahlen sind: 122 ccm Galle mit 3,1 gallensauren Salzen und 68,5 mg Bilirubin.

Versuch 80. (Kein Maulkorb, Dr. Winteler).

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff ‰	Gallensaure Salze	Bemerkungen
4. V.	7—11	48,0	20,9	4,3		9 h 45' Morg. 2,0 gallens. Alcalien per Clysma.
	11—3	38,0	31,5	8,2		3 h Nachm. breiiger Stuhl, P. R. undeutlich.
	3—7	53,0	52,9	9,9		
	7—7	139,0	105,3	7,6	3,21	
						Versuch 81.
5. V.	7—11	41,0	29,8	7,2		
	11—3	43,0	36,1	8,4		
	3—7	40,0	35,3	8,8		
	7—7	124,0	101,2	8,3	3,25	
						Versuch 82.
6. V.	7—11	44,0	33,7	7,6		7 h Morg. 3,0 gallens Alcalien per Clysma. Der Hund ist sehr unruhig. $^{1}/_{2}$11 h flüssiger Stuhl. 3 h Nachm. P. R. im Harn nicht nachweisbar, flüssiger Stuhl.
	11—3	38,0	30,4	8,0		
	3—7	36,0	31,6	8,7		
	7—7	118,0	95,7	8,1	2,12	

Versuch 83.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/₀₀₀	Gallensaure Salze	Bemerkungen
7. V.	7—11	33,0	26,4	8,0		
	11—3	42,0	34,4	8,2		
	3—7	32,0	28,3	8,8		
	7—7	107,0	89,1	8,3	2,67	

Versuch 84.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/₀₀₀	Gallensaure Salze	Bemerkungen
8. V.	7—11	30,0	38,8	12,9		7 h Morg. 3,0 gallensaure Alcalien per Clysma. — P. R. undeutlich. Kein Stuhl. Hund sehr unruhig.
	11—3	40,0	25,6	6,4		
	3—7	39,0	31,8	8,1		
	7—7	109,0	96,2	8,8	3,95	

Versuch 85.

Datum	Zeit	Galle in ccm	Farbstoff mg	Farbstoff °/₀₀₀	Gallensaure Salze	Bemerkungen
9. V.	7—11	43,0	31,6	7,3		
	11—3	40,0	26,9	6,7		
	3—7	33,0	27,3	8,2		
	7—7	116,0	85,8	7,4	2,30	

Bei diesen Versuchen stiessen wir auf einige Schwierigkeiten. Die gallensauren Alkalien verursachen eine ganz beträchtliche Reizung der Mastdarmschleimheit, infolge deren starke Darmperistaltik, verbunden mit kolikartigen Schmerzen, auftrat. Die beiden ersten Versuche misslangen theilweise. Wenigstens kann die geringe Steigerung der Gallensäurenausscheidung mit Sicherheit wohl kaum als Effect der Gallensäurenzufuhr aufgefasst werden, da dieselbe Zahl sich auch an dem darauf folgenden Tage ergab. Der Hund war sehr unruhig und heulte fast den ganzen Tag. Nach 3½ resp. 5 Stunden erfolgte breiiger resp. flüssiger Stuhl, mit welchem die eingeführten Gallensäuren jedenfalls wenigstens theilweise entleert worden sind. Nur der dritte Versuch gelang einigermaassen; trotz grosser Unruhe des Hundes erfolgte kein Stuhlgang.

Jedenfalls ist der Effect der Gallensäurenzufuhr per Clysma in Bezug auf Wasser und Gallensäurenausscheidung viel kleiner als der per os; wahrscheinlich werden die Gallensäuren in Folge

der nicht unbeträchtlichen Reizung der Mastdarmschleimhaut nur mangelhaft resorbiert.

Die Resultate dieser Untersuchungen lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die per os eingeführten Gallensäuren werden zum grössten Theil als solche durch die Leber ausgeschieden. Hierbei kommt es zu einer nicht unbeträchtlichen Vermehrung des Wassergehaltes der Galle.

2. Ochsengalle zieht, im Vergleich mit Hundegalle, eine erheblich grössere Steigerung der Ausscheidung, besonders des Gallenwassers, nach sich.

Dieses ist auf eine stärkere Reizwirkung der in der Ochsengalle enthaltenen Glycocholsäure auf die Leberzellen zurückzuführen.

3. Die normale Hundegalle enthält, aller Wahrscheinlichkeit nach, auch Glycocholsäure.

4. Die Glycocholsäure geht in die Hundegalle, wenigstens zum Theil, in unveränderter Form über und lässt sich dort direct nachweisen.

5. Die Steigerung des Gallenfarbstoffgehaltes nach Einfuhr von Gallensäuren ist auf die blutlösende Eigenschaft der Gallensäuren zu beziehen.

6. Taurocholsäure hat eine grössere toxische Wirkung als Glycocholsäure.

7. Die per os eingeführten gallensauren Salze werden zu circa ²/₃ ihrer Menge, manchmal noch erheblich darüber hinaus, schon in 10—12 Stunden mit der Galle wieder ausgeschieden.

8. Ein Theil der zugeführten gallensauren Salze entgeht der Leber und erscheint im Harne wieder.

9. Ueber den Ort der Resorption kann genaue Angabe nicht gemacht werden, dieselbe wird aber wahrscheinlich schon im Magen oder den oberen Darmtheilen erfolgen.

10. Ein Kreislauf der Gallensäuren ist auch unter physiologischen Bedingungen vorhanden und dürfte mindestens $^1/_2$ bis $^2/_3$ der in den Darm beförderten Gallensäuren betragen.

11. In den Mastdarm eingeführte gallensaure Salze bewirken dort starke Reizung der Schleimhaut.

12. Die Resorption der gallensauren Salze geht im Mastdarm jedenfalls nur sehr unvollkommen vor sich.

II. Der Gallenfarbstoff.

Auch die Frage der Resorption des Gallenfarbstoffes — Bilirubin resp. Biliverdin — hat nicht nur eine physiologische, sondern auch praktische Wichtigkeit, nachdem in der letzten Zeit von mehreren Autoren diesen Gallenfarbstoffen, welche man bisher als ungefährlich angesehen hatte, eine eminente Giftigkeit zugeschrieben worden ist.

Bouchard[1]) gibt auf Grund seiner Versuche, die er in Gemeinschaft mit Tapret anstellte, an, dass das Bilirubrin 10 mal giftiger als die gallensauren Salze wirke. 5 Centigramm pro Kilo Körpergewicht tödten nach ihnen ein Kaninchen mit Sicherheit. Im Gegensatze dazu hatten frühere Autoren wie Röhrig[2]), Feltz[3]) und Ritter selbst sehr erhebliche Dosen ihren Versuchsthieren ohne erhebliche Störungen beigebracht. Aehnliches gibt auch Wickham Legg an, der die Gallenfarbstoffe für unschädlich erklärt.

Besonders eingehend untersuchte De Bruin[4]) im Laboratorium von Stockvis die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe und kommt zu ähnlichen Resultaten wie Bouchard. Wenn er auch eine so eminente Wirkung derselben, welche Bouchard behauptet, nicht bestätigen kann, so erklärt er sie doch für giftiger als die Gallensäuren. Plaesterer[5]) kann die Bouchard'schen Angaben nicht als richtig anerkennen, selbst bei intravenöser Injection hatte die von Bouchard angegebene tödtliche Dosis bei seinen Versuchsthieren keine Störung zur Folge. Im

---

1) »Leçons sur les antointoxications dans les maladies«. Paris 1887.

2) Archiv der Heilkunde 1863.

3) Journ. de l'anatom. et de la physiolog. 1874, 1875 u. 1876.

4) Dissertation. Amsterdam 1889.

5) Dissertation Würzburg 1890. (Laboratorium v. Kunkel.) »Ueber die giftigen Wirkungen des Bilirubins.«

Allgemeinen rechnet er aber die Gallenfarbstoffe (auf Versuche an Fröschen gestützt) zu den giftigen Substanzen.

Rywosch[1]) stellte weitere Untersuchungen an. Er fand z. B. nach subcutaner Injection von 0,42 g Bilirubin bei einem 700 g schweren Kaninchen (600 mg pro Kilogramm) nur ganz minimale Störungen. Daneben untersuchte er auch sowohl den Einfluss von Bilirubin als auch von Biliverdin auf das Blut und das Herz und kommt zu dem Schlusse, dass die gallensauren Salze giftigere Substanzen als die Gallenfarbstoffe sind.

Die Zahl der Einzeluntersuchungen ist keine sehr grosse, sie berechtigt aber wohl zu dem Schlusse, den eigentlich auch die tägliche Praxis und Beobachtung Icterischer lehrt, dass eine eminente Giftigkeit (nach Bouchard) den Gallenfarbstoffen nicht zuzuschreiben ist.

Diese kurze Literaturzusammenstellung über die Giftigkeit des Gallenfarbstoffes ist geeignet, das Interesse für die Frage der Resorption des Gallenfarbstoffes zu erhöhen. Die experimentelle Erforschung dieses Themas wird durch die Kostbarkeit des Materials natürlich sehr beengt. Naunyn[2]) berichtet über einige Versuche. Er injicirte einem Kaninchen Schweinegalle in den Darm. Der 1 bis 2 Stunden danach entleerte Urin war gallenfarbstofffrei, in dem 12—24 Stunden später erhaltenen Urin dagegen war Gallenfarbstoff nachweisbar. Denselben Erfolg hatten andere Experimente, in welchen 0,1 Bilirubin ebenfalls Kaninchen in den Darm injicirt wurde, die danach gallenfarbstoffhaltigen Urin ausschieden. Diese Befunde sind recht auffällig. Wir wissen nach den Untersuchungen von Tarchanoff[3]) und Vossius[4]), dass die Leberzellen Gallenfarbstoff mit Begierde aus dem Blut aufnahmen und mit der Galle wieder ausscheiden. Beide Autoren haben bei ihren In-

1) Dissertation. Dorpat 1891 (aus dem Institute von Kobert).

2) Archiv f. Anatomie u. Physiol. 1868.

3) Pflüger's Archiv Bd. 9.

4) Quantitative spectralanalytische Gallenfarbstoffbestimmungen. Diss. Giessen 1879. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak Bd. 11. (Aus dem Laborat. von Naunyn in Königsberg.)

jectionen von Bilirubin in der Blutbahn im Gegensatze zu Naunyn Gallenfarbstoff im Harne nicht auffinden können. Alles injicirte Bilirabin, und sogar noch darüber hinaus, wurde in der Galle wiedergefunden.

Es möge auch noch daran erinnert werden, dass Minkowski und Naunyn[1]) nach Exstirpation der Leber von Gänsen Biliverdin im Harne fanden und dies auf Resorption von Gallenfarbstoff vom Darme aus zurückführen.

Wertheimer[2]) berichtet über Versuche folgender Art. Er unterband bei Hunden die Leberarterie und injicirte Hammelgalle, von der er schon früher gefunden hatte, dass sie mit der Galle ausgeschieden wird, wenn man sie in die Femoralvene des Hundes injicirt, in die Mesenterialvene des Hundes. Darauf nahm die gelbe Hundegalle die grüne Färbung der Hammelgalle an und zeigte auch den der Hammelgalle zukommenden Absorptionsstreifen (manchmal schwach, manchmal gar nicht), was daran denken lässt, dass selbst fremde Gallenfarbstoffe vom Darm aus resorbirt und von der Leber ausgeschieden werden können.

Ueber das Schicksal des in den Darm mit der Galle gelangten Gallenfarbstoffes ist uns bekannt, dass derselbe daselbst in Urobilin und braune Farbstoffe umgewandelt wird, und grosse Mengen derselben werden mit den Fäces entleert. Bilirubin und Biliverdin kommen normalerweise in diesen nicht vor. Ueber das Stercobilin, welches von einzelnen Forschern als identisch mit Urobilin angesehen wird, was dagegen von anderen wieder bestritten wird, ist wenig bekannt, es ist ebenfalls in den Fäces vorhanden und wohl auf das Bilirubin als Muttersubstanz zurückzuführen. Es wird also jedenfalls eine nicht unerhebliche Menge des zugeführten Bilirubins im Darme zerstört. Wo der Ort dieser Umwandlung ist, darüber sind die einzelnen Autoren ebenfalls noch nicht einig, doch scheinen Macfayden, Nencki

---

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 21.

2) Sur la circulation intéro-hépatique de la bile. Archiv de Physiol. 1892, S. 577.

und Sieber[1]) wohl recht zu haben mit ihrer Behauptung, dass die Reduction des Gallenfarbstoffes erst im Dickdarme vor sich gehe. Dafür sprechen auch pathologische Befunde. Bei Darmcatarrhen, wenn die Fäces rasch aus dem Dünn- und besonders dem Dickdarm herausbefördert werden, sind Bilirubin und Biliverdin in den Fäces durchaus nicht selten zu finden. Aehnliches ergiebt sich nach Abführmitteln, besonders Calomel, durch welches nicht nur die Fäces rasch durch den Darmtractus hindurchbefördert werden, sondern auch die Darmfäulniss — und auf sie ist die Zersetzung des Gallenfarbstoffes zurückzuführen — gehemmt wird. In den oberen Darmtheilen scheint eine Oxydation von Gallenfarbstoff (Umwandlung von Bilirubin in Biliverdin) möglich zu sein.

Alle diese Befunde erlauben es, die Resorption von Gallenfarbstoff aus dem Darme wenigstens als möglich anzusehen, unzweifelhaft bewiesen ist sie allerdings durchaus noch nicht Jedenfalls ist die Menge eines derartig in das Blut zurücktretenden Gallenfarbstoffes minimal. Ich will hier auf die Frage nach der Resorption von Urobilin nicht eingehen, da das zu weit führen würde. Ich stehe durchaus nicht auf dem Standpunkte, dass alles mit dem Harn ausgeschiedene Urobilin aus dem Darme stammen muss. Gallenfistelhunde entleeren einen durchaus normal gefärbten Harn, in dem sich auch Urobilin nachweisen lässt, trotz vollkommener Ableitung der Galle nach aussen (Kunkel[2]). Wo diese Farbstoffe, welche doch auf ein aus dem Bilirubin stammendes Chromogen (oder stehen sie vielleicht mit dem Proteïnochromogen [1]) in Beziehung ?) zurückzuführen sind, gebildet werden, ist demnach noch unsicher. Zu erwähnen wäre aber, dass wenigstens bei Thieren (Hunden) schon physiologischer Weise Gallenfarbstoff gelegentlich im Urine gefunden wird. Ob dieser aus der Leber (Resorption aus den intra- resp. interlobularen

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 28.

2) Pflüger's Archiv Bd. 14.

3) Stadelmann, Zeitschr. f. Biol. Bd. 26. Nencki, Bericht der deutschen chem. Ges. in Berlin Bd. 28.

Gallengängen) oder aus dem Darme stammt, ist noch nicht sicher. Beim Menschen ist jedes Vorkommen von Bilirubin pathologisch. Ich kann zu der Frage über den Kreislauf des Gallenfarbstoffes experimentell wenig Neues beibringen. Die Gallenfistelhunde schieden stets die gleiche Menge Farbstoff aus, sei es, dass man sie hungern liess, oder dass man sie normal ernährte, aber die Galle selbst lange Zeit absolut (3—4 Wochen) vom Darme abschloss, oder dass man sie zeitweise die Galle auflecken liess. Ich möchte nicht verschweigen, dass allerdings in einem derartigen Versuche (10—15) die Gallenfarbstoffausscheidung sehr erheblich sank (Maulkorb während mehrerer Tage), doch steht das Experiment mit seinen Ergebnissen allein da und ist im Widerspruche mit allen ähnlichen Versuchsreihen, so dass aus demselben Schlüsse auf einer normalerweise aus dem Darme stattfindende Resorption von Bilirubin zu ziehen mir zu gewagt erscheint. Dies alles zusammengehalten lässt wenigstens mit Sicherheit sagen, dass die Resorption von Gallenfarbstoff aus dem Darme, wenn überhaupt, dann nur sehr geringfügig ist, denn die Fähigkeit der Leberzellen, circulirenden Gallenfarbstoff aus dem Blute aufzunehmen und mit der Galle wieder auszuscheiden, ist eine ganz ausserordentliche. Es liegt also hier die Sache anders oder vielmehr ganz entgegengesetzt wie bei den Gallensäuren. Gallensäuren werden im Darme nur zum kleineren Theile zerstört — Gallenfarbstoffe zum grössten Theile —, Gallensäuren werden leicht und zum grössten Theile vom Darme aus resorbirt —, Gallenfarbstoffe dagegen nur zum kleinsten. Beides beweist den von mir schon mehrfach betonten und bewiesenen Satz, dass Gallensäuren- und Gallenfarbstoffbildung sowie Ausscheidung zwei ganz verschiedene und unabhängig von einander verlaufende Functionen der Leberzellen sind. Uebrigens sind die vom Menschen gebildeten und zur Ausscheidung kommenden Gallenfarbstoffmengen absolut genommen sehr gering. Wenn Schätzungen von meinen Erfahrungen an der Hundegalle her erlaubt sind (was allerdings, wie ich wohl weiss, nur mit grosser Reserve geschehen darf), so würde ein Mensch von 70 Kilo in 24 Stunden etwa 0,49 Bilirubin

ausscheiden. Nach Noel-Paton[1]) würden bei einer durchschnittlich anzunehmenden Gallenmenge von 500 ccm in 24 Stunden Zahlen von 0,2—0,7 Bilirubin herauskommen. Die Gefahr der Giftwirkung dieser kleinen Mengen ist recht gering. Erstens liegt die Annahme, dass beim Resorptionsicterus die Gallenfarbstoffbildung in der Leber und damit auch die resorbirte Menge Bilirubin abnimmt, durchaus nahe, zweitens werden die circulirenden Gallenfarbstoffmengen rasch in den Zellen (Epithelien, Bindegewebe) abgelagert und sind dort unschädlich geworden, drittens ist auch daran zu erinnern, dass nach Rywosch[2]) die subcutane Injection (allerdings beim Kaninchen von 600 mg pro Kilo (für einen Menschen von 70 Kilo 42 g) kaum das Befinden beeinträchtigte und so grosse Mengen werden beim Menschen auch annähernd niemals circuliren.

III. Das Cholesterin.

Auch dem Cholesterin, welches in der Menschengalle zu 0,2—0,3 % enthalten ist, ist eine Giftwirkung zugeschrieben worden. Die Erscheinungen des Icterus gravis sollen auf seine Gefährlichkeit, sobald es ins Blut übertritt, zurückzuführen sein. Eine Kritik der bisherigen Untersuchungen und die nöthige Litteratur habe ich an anderer Stelle[3]) schon gegeben und komme daher hier auf die Untersuchungen früherer Zeit (Flint, Koloman, Müller), welche die Giftwirkung des Cholesterin beweisen sollen, aber als vollkommen widerlegt zu betrachten sind (Rywosch[4]), nicht weiter zurück. Neuere Untersuchungen, die über die Frage der Giftigkeit des Cholesterins und auch des Kreislaufes desselben ausschlaggebend sind, stammen aus dem Laboratorium von Naunyn.

Cholesterin gelangt nicht nur mit der Galle, von der es ein eigentlicher specifischer Bestandtheil im Gegensatze zum Gallenfarbstoff und den Gallensäuren nicht ist, in den Darm, sondern

1) Rep. Lab. Roy. Soc. Coll. Phys. Edinb. Bd. 3, cit. nach Hammersten.
2) a. a. O.
3) »Der Icterus und seine verschiedenen Formen«. 1891, S. 266 ff.
4) a. a. O.

in sehr viel grösseren Mengen auch noch mit der Nahrung, da es im Thier- und Pflanzenreiche sehr verbreitet ist. Das Cholesterin der Galle kann aus sehr verschiedenen Quellen stammen. Es ist nach Naunyn [1]) möglich, dass die Leber es aus dem Blute ausscheidet, oder es wird als ein specifisches Secretionsproduct der Leber gebildet, oder auch es entsteht hier oder in den Gallengängen unabhängig von der eigentlichen Leberfunction.

Jankau [2]) suchte festzustellen, ob Zufuhr von Cholesterin den Gehalt der Galle daran steigert. Er brachte den Thieren (Kaninchen u. Hunden mit Gallenfisteln) grosse Mengen Cholesterin, in Oel oder Lipanin gelöst, theils in den Magen oder den Darm, theils durch subcutane Injection bei. Die Resorption des eingeführten Cholesterin wurde durch specielle Untersuchung bewiesen, die Cholesterin-Ausscheidung in der Galle blieb dannach aber unverändert, so dass der Schluss gerechtfertigt erscheint, dass eine Ausscheidung von Cholesterin aus dem Blute überhaupt nicht stattfindet.

Thomas [3]) untersuchte den Einfluss der Nahrung auf den Cholesteringehalt der Galle und zeigte, dass derselbe vollkommen unabhängig von derselben ist. Kausch [4]) führte Analysen der Menschengalle bei verschiedenen Krankheiten aus und fand, dass dieselbe nur bei Gegenwart von Gallenconcrementen reicher daran ist. Die weiteren Ueberlegungen und Untersuchungen führen dann Naunyn (a. a. O.) zu dem sehr überzeugenden Schluss, dass das Cholesterin der Galle aus den Epithelien der Gallenwege stammt. Auch die Leberzellen können gleich ihnen bei ihrem Zerfall Cholesterin liefern, nur darf der Cholesteringehalt der Galle nicht als ein specifisches Secretionsproduct der Leber-

1) »Klinik der Cholelithiasis«, 1892, F. C. W. Vogel, S. 9 u. ff.

2) Archiv f. experim. Pathol. und Pharmak. Bd. 39. (Aus Naunyn's Laboratorium.)

3) »Ueber Abhängigkeit der Absonderung und Zusammensetzung der Galle von der Nahrung.« Dissertation. Strassburg 1890 (Ebenfalls unter Naunyn's Leitung gearbeitet.)

4) Ueber den Gehalt der Leber an Galle und Cholesterin. Dissertat. Strassburg 1891. (Citirt nach Naunyn, a. a. O.)

zellen angesehen werden. Durch diese Untersuchungen ist auch die Idee eines etwaigen Kreislaufes des Cholesterins widerlegt, so dass wir als das Resultat unserer vorliegenden Untersuchungen folgende Sätze hinstellen können:

Ein Kreislauf der Gallensäuren ist sichergestellt, ein solcher der Gallenfarbstoffe möglich oder sogar wahrscheinlich, jedoch nur in geringem Grade vorhanden, ein solcher des Cholesterins besteht keinesfalls.

Untersuchungen über das Verhalten und die Ausscheidung von Ammoniak und Ammoniumsalzen im menschlichen und thierischen Körper.

Von

Professor Dr. **Th. Rumpf** und Dr. **G. Kleine.**

(Aus dem chemischen Laboratorium des neuen allgemeinen Krankenhauses zu Hamburg.)

Die normale und pathologische Ammoniakausscheidung hat seit langer Zeit das besondere Interesse der physiologischen Chemiker und Kliniker erregt. Die Beziehungen des Ammoniaks zur Harnstoffbildung, die normale Ausscheidung eines gewissen Procentsatzes des gesammten Stickstoffs als Ammoniak, die zum Theil sehr beträchtliche Vermehrung dieses Procentsatzes in Krankheiten regten immer von Neuem einschlägige Fragen an.

Zu den Untersuchungen, welche die Ausscheidung des Ammoniaks im Organismus der Carnivoren, zum Theil auch der Herbivoren klarlegen sollten, sind von anorganischen Ammoniaksalzen hauptsächlich das Chlorammon, selten die schwefelsaure Verbindung, von den organischen das Carbonat und Citronat verwendet worden.

Neubauer[1]) stellte als erster auf diesem Gebiete seine Untersuchung mit Chlorammonium bei zwei jungen Männern an, nachdem die mittlere Ammoniakausscheidung zu 0,8351 und 0,6137 bestimmt war; er fand von 10 g des in 5 Tagen gegebenen Salzes 9,957 wieder. Zwei Tage nach der letzten Aufnahme war die Ausscheidung wieder normal, so dass sämmtliches

1) Nach Feder, Zeitschr. f. Biol. Bd. 13 S. 256.

Ammoniak in kurzer Zeit wieder entleert war. Zu denselben Resultaten kamen Rabuteau[1]) und Lohrer. Letzterer fand als Mittel der NH_3-Ausscheidung 0,4426 und verwandte zu seinen Untersuchungen bei gewöhnlicher Nahrung Chlorammon, Ammonsulfat und Citronat. Diesen Angaben schliesst sich Feder[2]) an, der einem Hunde 10 g NH_4 Cl. (3,1776 NH_3) in kleinen Portionen den Tag über gab und 2,5429 = 80 % NH_3 wieder erhielt.

Nach den Untersuchungen Schiffer's[3]) lässt sich nach Einspritzung von kohlensaurem Ammon in die Venen von Kaninchen in der Exspirationsluft NH_3-Salz nicht nachweisen, ebenfalls enthielt der Harn keine NH_3-Salze, was durch Salkowsky auch bestätigt wird.

Böhm und Lange[4]) erzielten dieselben Resultate durch salzsaures, schwefelsaures und kohlensaures Ammon an Kaninchen und Katzen. Ihnen verdanken wir ferner die interessante Entdeckung, dass das NH_3 im Blute des lebenden Thieres gebunden wird und durch Wasserstoffstrom bei Bluttemperatur nicht entfernt werden kann.

Mit diesen Angaben stimmen die Untersuchungen von W. Salomon[5]) überein. Er beweist, dass im Schweineblute vom zugefügten Ammoncitrat durch einen Luftstrom bis auf 9—12 % kein Verlust zu verzeichnen ist, und somit alles NH_3 mit genügender Genauigkeit wieder aufgefunden werden kann. Nach seiner Meinung ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass ausser dem Harnstoffe noch andere Verbindungen aus den Ammonsalzen entstehen.

Im Widerspruch mit den Daten von Neubauer, Rabuteau, Lohrer stehen die Angaben der folgenden Forscher.

Knierim[6]) gab einem Menschen 3,34 NH_3 als Salmiak = 2,747 N und erhielt nur 0,397 NH_3 = 0,327 N = 11,89 % im

1) Nach Coranda, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 12 S. 76.
2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 13 S. 256.
3) Berl. klin. Wochenschr. 1872 No. 42.
4) Zeitschr. f. experim. Pathol. Bd. 2 S. 364.
5) Virchow, Archiv f. klin. Medicin 97, 149.
6) Zeitschr. f. Biol. Bd. 10.

Harne wieder, dagegen war der Harnstoff um 4,99 = 2,329 N vermehrt, mithin wurde von 2,747 N 2,656 N wieder erhalten.

Salkowski[1]) bewies an Kaninchen durch Einspritzung von NH^4 Cl, dass N zum grössten Theile in Harnstoff übergeht; während dieser Salmiakperiode, sowie ein bis zwei Tage nach derselben reagirte der Harn sauer.

Munk und Salkowski stellen als Folgen reichlicher Zufuhr pflanzensaurer Salze fest:

1. Steigerung der Diurese, so dass unter besonders günstigen Umständen die Harnmenge auf das Doppelte steigt;
2. Eine ausserordentliche Verminderung des mit dem Harn ausgeschiedenen NH_3 der Art, dass, so lange der Harn alkalisch, nur etwa der vierte Theil der NH_3-Menge sich findet, welche entsprechend dem N-Gehalte des Harns für die gleichen Zeiten normal entfallen würde.

Nachdem auch durch Schmiedeberg und Walther in Erfahrung gebracht war, dass Säuren, und somit auch die bei der Spaltung des Salmiaks im Körper entstehende HCl dem Organismus NH_3 entziehen, jedoch nicht die ganze Säuremenge gebunden wird, versuchte Munk[2]) an einem Hunde durch Zugabe von essigsaurem Natrium (10,0 p, d.) einen grösseren Theil des NH_4 Cl in Harnstoff überzuführen.

Nach der ersten Versuchsreihe werden 55,4 %, bei der zweiten 53 % des resorbirten NH^4 Cl nicht als solcher ausgeschieden, sondern offenbar in Harnstoff übergeführt. Munk giebt beim sauren Hundeharn und bei Fleischfütterung das Verhältniss des N im Ammoniaksalze zum Gesammtstickstoff wie 1 : $19,_2$ im alkalischen Harn auf 1 : 50 an.

Hallervorden wies an sich selbst nach Einnahme von je 2,81 HCl an zwei Tagen eine vermehrte Ammoniakausfuhr nach, die sich noch drei Tage nach der Einnahme bemerkbar machte, so dass die mittlere Ausscheidung sich um 0,408 erhöht. Ausserdem zeigte sich eine Diurese um das Doppelte bis Dreifache.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 1.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 2 S. 29.

Interessant ist auch, dass nach W. Schroeder[1]) beim Huhn von kohlensaurem Ammonium 95,9 % NH_3 verschwinden, bei einem zweiten Versuche werden 7,83 % NH_3 unverändert ausgeschieden, 77,2 % als Harnsäure gebunden und 14,97 % nicht gefunden.

Hallervorden[2]) machte sodann auf die verschiedene Dignität der NH^3-Salze aufmerksam, je nachdem das NH_3 an organische oder anorganische Säuren gebunden ist. Er gab einem Hunde bis 43 g Amm. carbonat. (hiernach starkes Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall), wodurch gar keine oder fast gar keine NH_3-Ausscheidung im Harn beobachtet wurde, wohl aber eine wesentliche Erhöhung der Harnstoffbildung.

Wie durch diese Untersuchungen bewiesen worden ist, dass beim Hunde Ammoniumcarbonat in Harnstoff übergeht, so gelang es auch Coranda[3]) an sich selbst zu constatiren, dass Ammon. citrat, von dem er in 2 mal 2 Tagen, welche durch 5 mal 24 Stunden getrennt waren, 21,5526 g an NH_3 einnahm, hauptsächlich die Harnstoffausscheidung erhöht und als NH_3 nur der 55. Theil der Einnahme ausgeschieden wird, indem die mittlere NH_3-Ausscheidung um 0,3908 anstieg.

Eine bedeutende NH_3-Steigerung bemerkte Coranda auch bei reiner Fleischfütterung an einem Hunde; während bei rein vegetabilischer Kost die NH_3-Ausscheidung in 5 Tagen pro die 0,2661, bei gemischter 0,4136 betrug, steigt sie bei reiner Fleischfütterung auf 0,6078, so dass die Fleischfütterung bezüglich der NH_3-Ausscheidung einer Säurezufuhr gleich zu achten ist.

Es möge hier noch die bedeutende Arbeit von v. Schroeder[3]) »Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs« insofern Erwähnung finden, als er bei seinen Leberdurchblutungen bewies, dass kohlensaures und ameisensaures Ammonium grösstentheils in Harnstoff übergehen.

Die Ansicht Hallervorden's, den Grund einer NH^3-Erhöhung in dem Auftreten einer Säure zu suchen, die analog

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 2 S. 228.
2) Archiv f. experim. Pathol. Bd. 10 S. 126.
3) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 12 S. 76.

der Salzsäure NH_3 an den Uebergang in Harnstoff verhindert, hält v. Schroeder nicht für zulässig, da nach Hallervorden in einem Falle von Diabetes bei 5,96 NH_3 pro die durch 35,0, ein anderes Mal durch 42,0 Natr. bicarbonat der NH_3-Gehalt nicht verändert wurde. Es müsse eine anderweitige Verhinderung der NH_3-Umsetzung vorliegen, die nicht ihren Grund in der morphologischen Veränderung des Organs, sondern in Störungen der Circulation, etwa einer zu schnellen Passage des Blutes durch die Leber, oder ähnlichem zu suchen sei.

Th. Weyl[1]) sprach die Vermuthung aus, als ihm die Verluste des verfütterten NH_3 auffielen, dass der Thierkörper NH^3 auch zu HNO_3 oxydieren könnte, wie aus Benzol C_6H_6 Phenol C_6H_5OH entstünde.

Bence Jones[2]) wies zuerst im Harn nach NH_4Cl-Genuss HNO^3 als salpetrige Säure nach. Er behauptete durch seine Experimente an Menschen mit kohlensaurem, weinsaurem Ammonium, dass im Körper aus NH_3 Salpetersäure, HNO_3, entstünde. Im normalen Menschenharne vermochte er keine Salpetersäure zu finden.

Diesen Angaben widersprechen Lehmann und Christ Jaffé[3]), indem sie behaupten, dass Bence Jones nicht salpetrige Säure, sondern schweflige Säure nachgewiesen habe.

Der Streit wurde beendet durch die bis jetzt nicht widerlegte Entdeckung von Wulfius[4]), dass im normalen Menschenharne Nitrate vorhanden seien, welche durch Einnahme von NH_4Cl. nicht vermehrt werden.

Weyl bestätigt die Angaben von Wulfius über die Nitrate und macht zugleich interessante Mittheilungen über die Coexistenz von Harnstoff und salpetriger Säure.

Es dürfte hier auch noch der Platz sein, der Angaben Hallervorden's Erwähnung zu thun über vermehrte NH^3-Ausscheidung bei Diabetes, in einem Falle von interstitieller Hepatitis, in den acut fieberhaften Krankheiten bei Typhus, Recurrens, Pneumonie.

1) R. Virchow, Archiv f. klin. Medicin Bd. 96 S. 462.
2) Liebig's Annalen Bd. 82 S. 368.
3) Journal f. prakt. Chemie Bd. 59 S. 238.
4) Wulfius, Dissert. inaug. Dorpat 1861.

Koppe[1]) fand bei Typhus, v. Leube[2]) bei fiebernder Phthise NH_3-Erhöhung.

Diese Arbeiten erfuhren noch eine Vervollständigung aus dem hiesigen Laboratorium durch die auf einen langen Zeitraum ausgedehnten Untersuchungen von Rumpf[3]) über die NH^3-Ausscheidung bei acuter croupöser Pneumonie,

Typhus abdominalis	Polyarthritis rheumatica	Cholera.
Influenza	Bronchitis u. Arthritis	

Rumpf schliesst aus seinen Befunden bei den untersuchten Infectionskrankheiten:

1. Auf eine beträchtlich gesteigerte Ausscheidung von NH_3.

2. Die Steigerung der NH_3-Ausscheidung setzt sich in den meisten Fällen in das Stadium der Reconvalescenz fort.

3. Die Ausscheidung des Gesammtstickstoffs steigt nicht parallel der NH_3-Ausscheidung, sie bleibt hinter dieser zurück.

Ferner wurden durch Rumpf Untersuchungen veröffentlicht über die NH^3-Bildung bei Erregern acuter Infectionskrankheiten auf künstlichem Nährboden. Von den untersuchten Cholerabacillen, Pneumokokken, Typhusbacillen, Diphtheritisbacillen, Staphylokokken, Streptokokken wurde nur bei Cholera, Staphylokokken und Streptokokken eine NH_3-Vermehrung entdeckt.

Zu gleicher Zeit wird auf die NH_3-Ausscheidung bei veränderter Ernährung aufmerksam gemacht. Diese Arbeiten schliessen sich denen von Noorden's[4]) und Gumlich's[5]) an.

Diese Untersuchungsergebnisse im Vergleich mit den Arbeiten von Hallervorden, Salkowski, Coranda u. a. konnten dem Gedanken Raum geben, dass die beim Stoffwechsel gebildeten Säuren das NH_3 an sich reissen und so zur Ausscheidung bringen. Hallervorden hat diesen Punkt vor Kurzem in Virchow's Archiv nochmals besprochen unter der Betonung, dass das NH_3 im Körper die Function der Säureneutralisation zu üben hat und dazu stets reichlich disponibel ist.

---

1) Petersburger medic. Zeitschr. 1868 S. 75.

2) Salkowski u. Leube, Die Lehre vom Harn. Berlin 1882, S. 337.

3) Rumpf, Virchow's Archiv Bd. 143.

4) v. Noorden, Lehrb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. Berlin 1893, S. 49.

5) Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1892, Bd. 11.

Demgegenüber ergaben Untersuchungen bei Kranken, bei welchen neben dem NH_3 auch die Schwefelsäure und Phosphorsäureausscheidung gleichzeitig bestimmt wurde, dass die Ausscheidung des NH_3, sowie der Schwefelsäure und Phosphorsäure nicht parallel ging; an dem einen Tage erreichte die Ausscheidung beider Säuren häufig den Höhepunkt, während an demselben Tage wenig NH_3 ausgeschieden wurde; an einem anderen Tage war die NH_3-Ausscheidung sehr hoch und diejenige der Phosphorsäure und Schwefelsäure gering. Da weiterhin die Chlorausscheidung beispielsweise für die Pneumonie kaum in Betracht kommen kann, und die Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren bei der Pneumonie, wie Rumpf angiebt, vermindert ist, so konnte NH_3 als Neutralisator der Säuren nicht in dem von Hallervorden gedachten Sinne in Betracht kommen. Es musste desshalb nahe liegen die Untersuchungen über das Verhalten und die Ausscheidung von Ammoniak und Ammoniaksalzen fortzusetzen, um durch Erweiterung der experimentellen Fragestellung eine bessere Einsicht in die verwickelten Stoffwechselvorgänge zu erstreben.

Bevor wir aber auf die Versuche selbst eingehen, mögen die Bestimmungsmethoden hier kurz erwähnt werden.

Die Ammoniakanalysen wurden nach Schloesing ausgeführt, indem auf 20 ccm Harn 3 Tage Kalkmilch einwirkte. Nebenbei sei noch bemerkt, dass auch wir in dem Glockenbeschlage NH_3 nicht nachweisen konnten, und nach dieser Zeit eine NH_3-Entwickelung nicht mehr stattfand.

Den N-Gehalt ermittelten wir nach Kjeldahl, indem besonders dafür Sorge getragen wurde, dass die Schwefelsäure und Aetznatronmischung ganz allmählich ins Sieden gerieth, um ein Entweichen von NH_3-Dämpfen zu verhindern.

Die Bestimmung der Phosphorsäure geschah in den hellen Harnen maassanalytisch mit Urannitrat, bei dunklen Harnen wurden erst die Phosphate durch Magnesiamixtur gefällt und dann in üblicher Weise titriert. Die Gesammtschwefelsäure wurde als Baryumsulfat zur Wägung gebracht, nachdem das beim Glühen gebildete Schwefelbaryum durch verdünnte Schwefelsäure in Sulfat übergeführt war.

Die Daten für Schwefelsäure und Phosphorsäure in den Faeces erhielten wir aus der Soda- und Salpeterschmelze. Obwohl wir uns bewusst waren, dass in nitrathaltigen Flüssigkeiten Baryumsulfat gelöst bleibt, und dem aus stark alkalihaltigen Lösungen gewonnenen Baryumsulfat stets Alkalisalz beigemengt ist, so wählten wir doch nicht das von J. Katz [1]) empfohlene umständlichere Verfahren nach Klasen [2]), da ja die Fehlerquelle bei allen Versuchen dieselbe sein musste. Die P_2O_5 fällten wir aus der gelösten Schmelze mit Ammoniummolybdat und führten dann die nach Zusatz von Magnesiamixtur erhaltene phosphorsaure Ammoniakmagnesia in Magnesiumspyrophosphat über. Eine Controllbestimmung fand dann häufig noch durch Titration statt.

Die Werthe für die flüchtigen Säuren liessen sich in der von Rumpf angegebenen Weise approximativ bestimmen. Nach diesem Verfahren werden 800—1000 ccm Harn mit $^1/_5$ Phosphorsäure mittelst Wasserdampf auf etwa 150—200 ccm abdestillirt, das Destillat wird in $^1/_{100}$ volumetrischer Sodalösung aufgefangen und mit $^1/_{100}$ N.-Salzsäure unter Anwendung von Dimethylamidoazobenzol zurücktitriert. Die Zahlen bedeuten die Anzahl der gebundenen Cubikcentimeter $^1/_{100}$ volumetrischer Sodalösung auf die Tagesharnmenge berechnet.

Welchen Einfluss hat die Einfuhr von organischen und anorganischen Ammoniumsalzen auf die Ausscheidung des NH_3 und der zugehörigen Säuren?

Die Versuche wurden an einem 41 jährigen, von Stoffwechselstörungen freien, nicht arbeitenden Manne C angestellt (Gewicht 120 Pfd.), nachdem die mittlere Ausscheidungsgrösse pro die für NH_3 auf 0,46. N. 11,96. P_2O_5 2,43, SO_3 1,87 und für flüchtige Säuren auf 74 nach den Tabellen der Versuchsreihe 1 normirt war. Die Kost belief sich auf etwa 80—100 Eiweiss, ebenso viel Fett und circa 300 g Kohlehydrate.

1) Die mineralischen Bestandtheile des Muskelfleisches. Archiv f. die ges. Physiol. Bd. 63.

2) Berichte d. deutschen medic. Ges., Jahrg. 20 S. 3065.

Versuchsreihe I.

Periode	Datum	Quant.	Spec. Gewicht	Flüchtige Säuren	N	NH_3	P_2O_5	Gesammt-SO_3	Eingenommen	
I	20. IX.	1600	1,020	96	13,6	0,43	2,84	1,98		
	21. ›	1300	1,020	65	10,9	0,32	2,26	1,80		
	22. ›	1200	1,016	72	10,5	0,46	1,99	1,51		
	23 ›	1250	1,025	63	12,87	0,63	2,65	2,20		
									Ammon. acet.	
									NH_3	CH_3COOH
II	24. IX.	1400	1,025	112	15,96	0,71	2,96	2,33	0,36	1,32
	25. ›	900	1,020	60	10,0	9,414	1,80	1,50	0,48	1,76
	26. ›	700	1,023	42	8,4	0,392	1,45	1,16	1.08	3,96
	27. ›	1200	1,023	36	13,08	0,50	2,28	1,83	1,44	5,28
	28. ›	1900	1,019	57	14,25	0,55	2,09	1,90	1,80	6,60
	29. ›	1200	1,018	36	11,59	0,48	1,92	1,47	2,16	7,92
	30. ›	750	1,021	60	9,3	0,43	1,35	1,21	2,52	9,24
	1. X.	1300	1,020	13	17,42	0,35	2,47	1,83	2,16	7,92
	2. ›	1800	1,015	108	14,11	0,66	2,52	1,91	1,80	6,60
	3. ›	1550	1,018	108	14,10	0,62	2,54	2,34	1,44	5,28
	4. ›	1600	1,014	96	13,44	0,67	2,24	1,80	1,08	3,96
	5. ›	1200	1,020	112	11,76	0,56	2,30	2,00	0,36	1,32
III	6. X.	1600	1,018	128	13,12	0,43	2,24	2,00		
	7. ›	1400	1,017	84	11,90	0,51	1,93	1,83		
									Ammon. formiat.	
									NH_3	HCOOH
IV	8. X.	1200	1,024	48	13,68	0,50	2,37	2,23	0,15	0,41
	9. ›	900	1,022	378	11,07	0,57	1,98	1,62	0,30	0,82
	10. ›	1900	1,015	170	13,68	0,437	2,28	2,01	0,45	1,23
	11. ›	1200	1,022	120	10,32	0,34	2,13	1,95	0,60	1,64
	12. ›	1600	1,021	160	11,52	0,43	2,65	2,09	0,75	2,05
	13. ›	2100	1,013	150	13,23	0,571	2,52	1,80	0,90	2,46
	14 ›	910	1,023	130	11,01	0,417	2,32	2,04	0,90	2,46
	15. ›	910	1,024	104	11,46	0,340	2,14	1,14	1,05	2,87
	16. ›	2000	1,018	260	16,80	0,58	2,60	2,360	2,10	5,74
V	17. X.	1300	1,015	104	11,64	0,53	2,18	1,980		
	18. ›	1200	1,015	110	8,90	0,49	1,87	1,710		
	19. ›	1300	1,019	104	12,01	0,442	2,21	2,070		
									Saur. Ammon. phosp.	
									NH_3	P_2O_5
VI	20. X.	1400	1,028	—	12,93	0,714	2,68	1,92	0,438	0,918
	21. ›	990	1,025	—	10,81	0,622	3,22	2,02	0,584	1,224
	22. ›	1350	1,025	--	16,25	0,596	4,69	2,51	0,730	1,530
	23. ›	1220	1,023	—	13,29	0,850	3,97	2,05	0,876	1,836
	24. ›	1800	1,016	—	11,84	0,856	4,14	1,82	1,752	3,672
	25. ›	1800	1,018	—	14,11	0,979	5,11	2,49	2,044	4,284

Periode	Datum	Quant.	Spec. Gewicht	Flüchtige Säuren	N	NH_3	P_2O_5	Gesammt-SO_3	Eingenommen	
VII	26. X.	1150	1,021	—	10,94	0,449	2,73	1,91		
	27. »	1100	1,023	—	10,93	0,504	2,44	1,93		
	28. »	1300	1,017	—	12,19	0,486	2,31	2,02		
	29. »	1200	1,023	—	11,76	0,510	2,61	1,85		
	30. »	990	1,026	—	10,19	0,42	2,31	1,87		
									Ammon. sulfat.	
									NH_3	SO_3
VIII	31. X.	1400	1,019	—	13,32	0,714	2,46	2,55	0,438	1,035
	1. XI.	1500	1,022	—	14,07	0,510	2,64	2,78	0,584	1,380
	2. »	800	1,020	—	9,52	0,598	1,15	2,31	0,730	1,725
	3 »	1100	1,023	—	12,87	0,710	2,20	3,18	0,876	2,070
	4. »	1200	1,021	—	12,60	0,816	2,28	3,98	1,752	4,140
	5. »	1100	1,022	—	10,78	0,813	2,09	3,69	2,044	4,830
IX	6. XI.	890	1,022	—	9,22	0,718	2,66	2,28		
	7. »	1200	1,019	—	12,60	0,846	2,47	2,05		
	8. »	1800	1,018	—	14,86	0,520	2,73	2,32		
	9. »	1300	1,015	—	11,10	0,661	2,08	1,89		
	10. »	1500	1,017	—	12,39	0,510	2,49	2,02		
	11. »	1000	1,022	—	11,06	0,408	2,30	1,95		
									Ammon. chlorat.	
									NH_3	Cl
X	12. XI.	1500	1,018	—	12,6	0,637	—	—	0,543	1,134
	13. »	950	1,021	—	11,17	0,791	—	—	0,724	1,512
	14. »	1300	1,019	—	13,39	0,795	—	—	0,905	1,890
	15. »	1200	1,022	—	13,77	0,938	—	—	1,086	2,268
	16. »	1150	1,020	—	13,91	0,938	—	—	1,267	2,646
	17. »	1100	1,022	—	11,85	0,766	—	—	1,086	2,268
	18. »	890	1,019	—	8,84	0,605	—	—	1,267	2,646
	19. »	1500	1,012	—	13,02	1,173	—	—	2,534	5,292
XI	20. XI.	1400	1,019	—	12,74	0,785	—	—		
	21. »	1200	1,020	—	13,27	0,693	—	—		
	22. »	1400	1,018	—	14,84	0,571	—	—		
	23. »	970	1,022	—	10,57	0,395	—	—		
	24. »	1400	1,020	—	13,13	0,499	—	—		
	25. »	1150	1,022	—	10,62	0,723	—	—		
	26. »	1250	1,022	—	11,37	0,662	—	—		

Versuchsreihe I.

Ammoniak NH_3.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	NH_3 gewonnen per os als	Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: Normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung zu normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: Bezogen auf die normale Ausscheidung	Ausscheidung des eingenommenen NH_3 in Procenten
I	20.—23. IX.	4	Normal		1,81	1,84	—	—	0,46	—	—
II	24. XI.—5. X.	12	Acetat	16,68 NH_3	6,336	5,52	+ 0,816	+ 0,846	0,528	+ 0,068	5,07 %
III	6.—7. »	2	—	—	0,95	0,92	+ 0,030		0,47	+ 0,01	
IV	8.—16. »	9	Formiat	7,20 NH_3	4,185	4,14	+ 0,045	+ 0,127	0,465	+ 0,005	1,76 %
V	17.—19. »	3	—	—	1,462	1,38	+ 0,082		0,53	+ 0,07	
VI	20.—25. »	6	Phosphat 24,94	6,424 NH_3	4,617	2,76	+ 1,857	+ 1,926	0,769	+ 0,309	29,98 %
VII	26.—30. »	5	—	—	2,369	2,30	+ 0,069		0,473	+ 0,013	
VIII	31. X.—5. XI.	6	Sulfat 24,94	6,424 NH_3	4,161	2,76	+ 1,401	+ 2,304	0,693	+ 0,233	35,86 %
IX	6.—11. »	6	—	—	3,663	2,76	+ 0,903		0,61	+ 0,15	
X	12.—19. »	8	Chlorat 29,6	0,412 NH_3	6,643 4,328	3,68 3,22	+ 2,963 + 1,108	+ 4,071	0,83 0,618	+ 0,37 + 0,158	43,24 %

Stickstoff N.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Eingenommen N	In summa: Ausgeschieden	In summa: Normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung zu normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Ausscheidung des eingenommenen N in Procenten
I.	20.—23. IX.	4	—	—	47,87	47,87	—		11,96	11,96	—	
II	24. IX. —5. X.	12	Ammon. acetat.	13,73	153,41	143,61	+ 9,80	+ 10,89	12,78	»	+ 0,82	79,31 %
III	6.—7. X.	2	—	—	25,02	23,93	+ 1,09		12,51	»	+ 0,55	
IV	8.—16. »	9	Ammon. formiat.	5,92	112,77	107,64	+ 5,13	+ 1,80	12,53	»	+ 0,57	30,40 %
V	17.—.19 »	3	—	—	32,55	35,88	- 3,33		10,85	»	— 1,11	
VI	20.—25. »	6	Ammon. phosphat.	5,29	79,23	71,80	+ 7,43	+ 3,64	13,20	»	+ 1,24	68,80 %
VII	26.—30. »	5	—	—	56,01	59,80	- 3,79		11,20	»	— 0,76	
VIII	31. X.—5. XI.	6	Ammon. sulfat.	5,29	73,16	71,80	+ 1,36	+ 0,79	12,19	»	+ 0,23	14,93 %
IX	6.—11. XI.	6	—	—	71,33	71,80	— 0,57		11,87	»	- 0,09	
X	12.—19. XI.	8	Ammon. chlorat.	7,75	98,55	95,74	+ 2,81	+ 5,63	12,32	»	+ 0,36	72,64 %
XI	20.—26. »	7	—	—	86,54	83,72	+ 2,82		12,36	»	+ 0,40	

Phosphorsäure P_2O_5.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: Normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung zu normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Ausscheidung der eingenommenen P_2O_5 in Procenten
I	20.—23. IX.	4	Normal		9,74	9,74	—	—	2,43	2,43	—	
II	24. XI.—5. X.	12	Acetat	—	25,92	29,16	— 3,24	— 3,98	2,16	—	— 0,27	
III	6.—7. X.	2	—	—	4,17	4,86	— 0,69		2,08	—	— 0,35	
IV	8.—16. »	9	Formiat	—	20,99	21,87	— 0,88	— 1,91	2,33	—	— 0,10	
V	17.—19. »	3	—	—	6,26	7,29	— 1,03		2,08	—	— 0,35	
VI	20.—25. »	6	Phosphat	13,46 P_2O_5	23,81	14,58	+ 9,23	+ 9,48	3,97	—	+ 1,54	70,43 %
VII	26.—30. »	5	—	—	12,40	12,15	+ 0,25		2,48	—	+ 0,05	
VIII	31. X.—5. XI.	6	Sulfat	—	12,82	14,58	— 1,76	— 1,61	2,13	—	— 0,30	
IX	6.—11. »	6	—	—	14,73	14,58	+ 0,15		2,45	—	+ 0,02	

Schwefelsäure (gesammt SO_3).

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	NH_3 genommen per os als	Eingenommen SO_3	In summa: Ausscheidung	In summa: Normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung zu normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normalen Ausscheidung	Ausscheidung der eingenommenen SO_3 in Procenten
I	20. IX.—23. IX.	4	Normal		7,49	7,49	—	—	1,87	1,87	—	
II	24. IX.—5. X.	12	Acetat	—	21,28	22,44	— 1,16	— 1,07	1,77	»	— 0,10	
III	6—7. X.	2	—	—	3,83	3,74	+ 0,09		1,91	»	+ 0,04	
IV	8.—16. »	9	Formiat	—	17,24	16,83	+ 0,41	+ 0,56	1,91	»	+ 0,04	
V	17.—19. »	3	—	—	5,76	5,61	+ 0,15		1,92	»	+ 0,05	
VI	20.—25. »	6	Phosphat	—	12,81	11,22	+ 1,59	+ 1,82	2,13	»	+ 0,26	
VII	26.—30. »	5	—	—	9,58	9,35	+ 0,23		1,91	»	+ 0,04	
VIII	31. X.—5. XI.	6	Sulfat	15,18	18,49	11,22	+ 7,27	+ 8,56	3,08	»	+ 1,21	56,39 %
IX	6. XI.—11. »	6	—	—	12,51	11,22	+ 1,29		2,08	»	+ 0,21	
Flüchtige Säuren in Cubikcentimeter 1/100 Normal-Sodalösung.												
I	20.—23. IX.	4	—	—	296	296	—	—	74	74	—	
II	24.—5. X.	12	Acetat	61,16 CH_3COOH	840	888	— 48	+ 16	70	»	— 4	
III	6.—7. »	2	—	—	212	148	+ 64		101	»	+ 27	
IV	8.—16. »	9	Formiat	19,68 $HCOOH$	1520	666	+ 854	+ 950	168	»	+ 94	
V	17.—19. »	3	—	—	318	222	+ 96		106	»	+ 32	

Der Mann erhielt zuerst im Zeitraume von 12 Tagen nach Periode II 16,68 NH_3 als Acetat und schied in demselben Zeitraume 6,336 NH_3, zwei Tage nachher in Periode III 0,95 wieder aus. Nach Abzug der 14tägigen normalen NH_3-Ausscheidung von 5,52 + 0,92 ergiebt sich ein Plus von 0,846 NH_3, oder vom Ammoniumacetat werden 5,07 % NH_3 ausgeschieden.

So berechnet sich die Ammoniakausscheidung nach Einfuhr von

Ammoniumformiat	auf	1,76 %
saurem Ammoniumphosphat	»	29,98 %
Ammoniumsulfat	»	35,86 %
Ammoniumhydrochlorat	»	43,24 %.

Eine wesentliche Zunahme ist in Periode IV gar nicht, in II nur am ersten Tage und in geringen Mengen gegen Ende zu verzeichnen. Anders verhalten sich die Daten in Periode VI, wo in der zweiten Hälfte die normale NH_3-Ausscheidung auf das Doppelte steigt. Beim Ammonsulfat macht sich die vermehrte Einfuhr gegen Ende auch sichtbar, jedoch wird in dieser Periode VIII weniger ausgeschieden, wie in der gleichen Zeitdauer einer gleichen Ammoniakgabe beim Phosphat, die Wirkung ist in der postammoniakalischen Zeit in Periode IX mindestens noch für vier Tage bemerkbar.

Dieselbe Verschleppung der NH_3-Ausscheidung auf drei Tage finden wir auch bei dem Chlorammon, von dem eine viel grössere Procentzahl 43,24 im Harn wiedergefunden wird. Boehm und Lange[1]) bezeichnen auch das Chlorammon als das giftigste.

Wenden wir uns jetzt zu der Ausscheidung der mit den Ammonsalzen zugeführten organischen Säuren, so ist nur in Periode IV beim Formiat eine Mehrausscheidung zu constatiren.

Von der eingenommenen Phosphorsäure sind im Harn nur 70,43 % gefunden. In den übrigen Perioden wird die Phosphorsäureausscheidung nur um ein wenig vermindert.

Von einer Vermehrung der SO_3 ist nur in Periode VI, VIII, IX zu sprechen. Auch hier sehen wir die Verschleppung der

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 2 S. 369 u. 374.

Schwefelsäure, die jedoch nicht conform der NH_3-Ausscheidung ist, welche sich auf einen Zeitraum von fünf Tagen erstreckte, während SO_3 schon nach drei Tagen wieder normal ist.

Es findet also ein Zerreissen der eingeführten anorganischen Ammoniumverbindungen statt, indem der Säurecomponent sehr viel rascher zur Ausscheidung gelangt als der gleichzeitig eingeführte Ammoniakcomponent. Ausserdem wird aber ein weit grösserer Theil des ersteren eliminirt als zur Bindung des über normal ausgeschiedenen NH_3 nothwendig ist; denn 1,926. NH_3 von Periode VI erfordern zur Bildung von saurem, phosphorsaurem Ammonium 4,02 P_2O_5, während der Rest von der wiedergefundenen P_2O_5 9,48 — 4,02 = 5,46 an andere Basen gebunden sein muss.

Dieselbe Umsetzung lässt sich beim schwefelsauren Ammon constatiren. Hier sind 2,304 NH_3 als solches wiedergefunden, die 5,42 SO_3 zum Neutralisiren erfordern. Es können somit 8,56 — 5,42 = 3,14 nicht durch NH_3 gesättigt sein.

Am widerstandsfähigsten gegen diese Umsetzung scheint das Chlorammon zu sein, von dessen NH_3-Componenten 43,24 % im Harn sich finden. Es ist nicht unmöglich, dass die Salzsäure weniger Verwerthung im Organismus findet als P_2O_5 oder SO_3, ist doch Lecithin P_2O_5-haltig und SO_3 in aromatischen Verbindungen, Taurin etc. vorhanden.

Die Harnmengen belaufen sich pro die

Periode	I	auf	1337	nach	Einnahme	von	O,
»	II	»	1291	»	»	»	Ammonacetat,
»	III	»	1500	»	»	»	O,
»	IV	»	1413	»	»	»	Ammonformiat,
»	V	»	1266	»	»	»	O,
»	VI	»	1428	»	»	»	Ammonphosphat,
»	VII	»	1148	»	»	»	O,
»	VIII	»	1283	»	»	»	Ammonsulfat,
»	IX	»	1281	»	»	»	O,
»	X	»	1198	»	»	»	Ammonchlorat,
»	XI	»	1252	»	»	»	O,

so dass von einer vermehrten Diurese bei Zufuhr pflanzensaurer Ammonsalze in diesem Falle nicht die Rede sein kann.

Eigenthümlicher Weise sind grosse Variationen in der Ausscheidung des N zu verzeichnen. Die grösste Ausscheidung bewirkt das Chlorammon, von dem 7,75 NH_3 eine Mehrausscheidung von 5,63 N hervorrufen, dem folgen das Acetat, phosphat, formiat, sulfat.

Versuchsreihe II.

Periode	Datum	Quantum	Spec. Gewicht	Flüchtige Säuren	N	NH_3	P_2O_5	Gesammt SO_3	Eingenommen	
I	20. XI.	900	1,012	126	12,6	0,49	1,71	1,98		
	21. XI.	1000	1,021	146	14,2	0,66	2,22	2,22		
	22. XI.	700	1,027	98	10,2	0,476	1,09	1,79		
	23. XI.	660	1,027	68	10,8	0,56	1,51	1,80		
									Ammon. acetat	
									NH_3	CH_3COOH
II	24. IX.	850	1,026	121	13,09	0,57	1,61	1,91	0,36	1,32
	25. »	900	1,024	168	13,2	0,45	1,51	1,93	0,72	2,64
	26. »	950	1,025	126	13,9	0,62	1,91	1,94	1,08	3,96
	27. »	850	1,023	56	12,7	0,52	1,70	1,83	1,44	5,28
	28. »	900	1,025	96	14,4	0,62	1,98	2,03	1,80	6,60
	29. »	1000	1,023	80	14,0	0,51	1,44	1,80	2,16	7,92
	30. »	800	1,024	80	12,32	0,62	1,66	1,609	2,52	9,24
	1. X.	800	1,021	96	13,6	0,42	1,61	1,43	2,16	7,92
	2. »	750	1,026	105	11,92	0,35	1,54	1,62	1,80	6,60
	3. »	650	1,025	78	10,72	0,42	1,41	1,60	1,44	5,28
	4. »	900	1,022	96	13,05	0,486	1,90	1,75	1,08	3,96
	5. »	700	1,025	70	10,15	0,357	1,44	1,63	0,36	1,32
III	6. X.	700	1,025	56	10,5	0,378	1,61	1,65		
	7. „	680	1,028	81	10,54	0,48	1,65	1,53		
									Ammon. formiat.	
									NH_3	HCOOH
IV	8. X.	760	1,025	91	11,17	0,65	1,71	1,71	0,15	0,41
	9. »	710	1,025	326	11,0	0,45	1,80	1,70	0,30	0,82
	10. »	640	1,025	192	10,3	0,40	1,21	1,70	0,45	1,23
	11. »	800	1,025	195	10,4	0,40	1,31	1,67	0,60	1,64
	12. »	750	1,026	180	10,12	0,42	1,48	1,52	0,75	2,05
	13. »	1000	1,022	242	11,0	0,425	1,40	1,64	0,90	2,46
	14. »	800	1,021	256	10,0	0,380	1,39	1,43	0,90	2,46
	15. »	1200	1,018	696	11,08	0,530	1,72	2,32	1,05	2,87
	16. »	1200	1,020	1920	11,40	0,530	1,22	1,52	2,10	5,74

Periode	Datum	Quantum	Spec. Gewicht	Flüchtige Säuren	N	NH_3	P_2O_5	Gesammt SO_3	Eingenommen	
V	17. X.	700	1,020	196	7,63	0,3808	0,952	1,23		
	18. »	930	1,020	223	9,48	0,521	1,52	1,49		
	19. »	1100	1,024	121	9,70	0,4114	0,968	1,46		
									Ammon. phosphat.	
									NH_3	P_2O_5
VI	20. X.	1000	1,025	—	9,94	0,442	1,68	1,61	0,438	0,918
	21. »	960	1,019	—	9,13	0,450	1,30	1,61	0,584	1,224
	22. »	1000	1,022	—	9,66	0,442	1,64	1,54	0,730	1,530
	23. »	850	1,021	—	9,28	0,505	1,64	1,36	0,876	1,836
	24. »	1050	1,022	—	10,45	0,553	2,26	1,54	1,752	3,672
	25. »	850	1,021	—	9,28	0,780	2,56	1,40	2,044	4,284
VII	26. X.	710	1,017	—	6,75	0,639	0,98	1,16		
	27. »	590	1,023	—	8,17	0,471	0,684	0,90		
	28. »	970	1,022	—	10,72	0,478	1,105	1,62		
	29. »	1170	1,023	—	11,63	0,437	1,47	1,71		
	30. »	750	1,023	—	9,67	0,446	1,305	1,63		
									Ammon. sulfat.	
									NH_3	SO_3
VIII	31. X.	880	1,024	—	9,60	0,448	1,91	1,83	0,438	1,035
	1. XI	700	1,023	—	8,12	0,487	1,526	1,47	0,584	1,380
	2. »	750	1,024	—	8,40	0,548	1,63	1,72	0,730	1,725
	3. »	680	1,025	—	8,90	0,693	1,48	2,48	0,876	2,070
	4. »	1000	1,023	—	7,65	1,028	1,70	3,01	1,752	4,140
	5. »	620	1,025	—	8,49	1,050	1,33	2,04	2,044	4,830
IX	6. XI.	1000	1,023	—	9,50	1,130	1,20	2,26		
	7. »	900	1,020	—	9,20	1,086	1,116	1,39		
	8. »	900	1,022	—	10,08	0,504	0,738	1,56		
	9. »	1040	1,022	—	10,62	0,636	1,10	1,54		
	10. »	980	1,022	—	9,40	0,399	1,05	1,23		
	11. »	930	1,022	—	9,30	0,553	1,00	1,20		
									Ammon. chlorat.	
									NH_3	Cl
X	12. XI.	500	1,020	—	5,70	0,323	—	—	0,543	1,134
	13. »	920	1,020	—	9,47	0,594	—	—	0,724	1,512
	14. »	610	1,020	—	7,42	0,456	—	—	0,905	1,890

Versuchsreihe II.

Ammoniak NH_3.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	NH_3 genommen als	In Summa					Pro die			Ausscheidung des eingenommenen NH_3 in Procenten
				Eingenommen NH_3	Ausgeschieden	Normale Ausscheidung	Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Ausgeschieden	Normale Ausscheidung	Ausscheidung : normaler Ausscheidung	
I	20. — 23. IX.	4	Normal		2,18	2,18	—	—	0,545	0,545	—	
II	24. IX. — 5. X.	12	Acetat.	16,92	5,58	6,540	— 0,96	— 1,32	0,465	»	— 0,080	
III	6. — 7. X.	2			0,73	1,090	— 0,36		0,360	»	— 0,185	
IV	8. — 16. »	9	Formiat.	7,20	4,18	4,905	— 0,725	— 1,050	0,460	„	— 0,085	
V	17. — 19. »	3			1,31	1,635	— 0,325		0,436	»	— 0,109	
VI	20. — 25. »	6	Phosphat	6,424	3,172	3,270	— 0,098	— 0,352	0,528	»	— 0,017	
VII	26. — 30. »	5			2,471	2,725	— 0,254		0,494	»	— 0,051	
VIII	31. X. — 5. XI.	6	Sulfat	6,424	4,254	3,270	+ 0,984	+ 2,022	0,709	»	+ 0,164	31,47 %.
IX	6. — 11. XI.	6			4,308	3,270	+ 1,038		0,716	»	+ 0,171	
X	12. — 14. »	3	Chlorat	2,172	1,373	1,635	— 0,262	—	0,457	»	— 0,088	

Stickstoff N.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen NH₃	In Summa: Eingenommen N	In Summa: Ausgeschieden	In Summa: Normale Ausscheidung	In Summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: Normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Ausscheidung des eingenommenen N in Procenten
I	20. — 23. IX.	4	Normal		47,80	47,80	—	—	11,95	11,95	—	
II	24. IX. — 5. X.	12	Acetat	13,93	153,05	143,40	+ 9,65	+ 6,79	12,75	»	+ 0,80	48,74 %.
III	6. — 7. X.	2			21,04	23,90	— 2,86		10,52	»	— 1,43	
IV	8. — 16. X.	9	Formiat	5,93	96,47	107,55	— 11,08	— 20,12	10,71	»	— 1,24	
V	17. — 19. X.	3			26,81	35,85	— 9,04		8,94	»	— 3,01	
VI	20. — 25. X.	6	Phosphat	5,29	57,72	71,70	— 13,98	— 26,79	9,62	»	— 2,33	
VII	26. — 30. X.	5			46,94	59,75	— 12,81		9,38	»	— 2,57	
VIII	31. X. — 5. XI.	6	Sulfat	5,29	51,16	71,70	— 20,54	— 34,09	8,52	»	— 3,43	
IX	6. — 11. XI	6			58,15	71,70	— 13,55		9,69	»	— 2,26	
X	12. — 14. XI.	3	Chlorat	1,79	22,59	35,85	— 13,26	—	7,53	»	— 4,42	

Phosphorsäure P_2O_5.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	NH_3 genommen als	In Summa: Eingenommen P_2O_5	In Summa: Ausgeschieden	In Summa: Normale Ausscheidung	In Summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: Normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Ausscheidung des eingenommenen P_2O_5 in Procenten
I	20. — 23. IX.	4	Normal		6,53	6,53	—	—	1,63	1,63	—	
II	24. IX. — 5. X.	12	Acetat	—	19,71	19,59	+0,12	+0,12	1,64	»	+0,01	
III	6. — 7. X.	2		—	3,26	3,26	—		1,63	»	—	
IV	8. — 16. X.	9	Formiat	—	13,24	14,67	— 1,43	— 2,89	1,47	»	— 0,16	
V	17. — 19. X.	3		—	3,43	4,89	— 1,46		1,34	»	— 0,29	
VI	20. — 25. X.	6	Phosphat	13,46	11,08	9,78	+1,30	— 1,30	1,84	»	+0,21	9,65 %.
VII	26. — 30. X.	5		—	5,55	8,15	— 2,60		1,10	»	— 0,53	
VIII	31. X. — 5. XI.	6	Sulfat!	—	9,57	9,78	— 0,21	— 3,80	1,59	»	— 0,04	
IX	6. — 11. XI.	6		—	6,19	9,78	— 3,59		1,03	»	— 0,6	

Schwefelsäure (gesammt SO_3).

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In Summa: Eingenommen an SO_3	In Summa: Ausgeschieden	In Summa: Normale Ausscheidung	In Summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: Normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Ausscheidung des eingenommenen SO_3 in Procenten
I	20. — 23. IX	4	Normal		7,79	7,79	—	—	1,94	1,94	—	
II	24. IX. — 5. X.	12	Ammon. acetat.	—	21,07	23,37	— 2,30	— 3,01	1,75	»	— 0,19	
III	6. — 7 X.	2		—	3,18	3,89	— 0,71		1,59	»	— 0,35	
IV	8. — 16. X.	9	Ammon. formiat.	—	15,20	17,46	— 2,26	— 3,90	1,68	»	— 0,26	
V	17. — 19. X.	3		—	4,18	5,82	— 1,64		1,39	»	— 0,55	
VI	20. — 25. X.	6	Ammon. phosphat.	—	9,06	11,64	— 2,58	— 5,26	1,51	»	— 0,43	
VII	26. — 30. X.	5		—	7,02	9,70	— 2,68		1,40	»	— 0,54	
VIII	31. X. — 5. XI.	6	Ammon. sulfat.	15,18	12,55	11,67	+ 0,88	— 1,61	2,09	»	+ 0,15	5,79 %.
IX	6. — 11. XI.	6			9,18	11,67	— 2,49		1.53	»	— 0,41	

Flüchtige Säuren in Cubikcentimeter 1/100 Normal-Sodalösung.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In Summa Eingenommen	In Summa Ausgeschieden N	In Summa Normale Ausscheidung	Pro die Eingenommen	Pro die Ausgeschieden	Ausscheidung : normaler Ausscheidung
I	20.—23. IX.	4	Normal		433	433		108	
II	24. IX. bis 5. X.	12	Ammon. acetat.	62,04 CH_3COOH	1172	1296	5,17 CH_3COOH	97	— 11
III	6. — 7. X.	2			137	216		68	— 40
IV	8. — 16 X.	9	Ammon. formiat.	19,68 HCOOH	4098	972	2,18 HCOOH	455	+ 347
V	17. — 19. X.	3			540	324		180	+ 72

Ganz andere Resultate zeigten sich bei einem 21 Jahre alten Phthisiker R. (Gewicht 106 Pfd.), der in derselben Weise und bei gleicher Nahrung wie C. die Ammonsalze per os erhielt. Bei dem Phthisiker R. finden wir nur beim Sulfat in Periode VIII und IX eine Ausscheidung von 31,47 % des eingeführten NH_3, während in allen anderen die Ammoniakdaten unter normal bleiben.

Von der eingeführten P_2O_5 erhalten wir nach Periode VI nur 9,65 % wieder, in Periode VII bleibt schon die tägliche Ausscheidung um 0,53 unter normal. Eine unwesentliche Erhöhung ist in Periode II zu sehen.

Die Ausscheidung der SO_3 zum NH_3 verhält sich hier zwar umgekehrt wie in der ersten Versuchsreihe beim Falle C, da 2,022 NH_3 4,36 SO_3 zur Bildung von $(NH_4)_2SO^4$ nothwendig haben, während nur 0,88 SO_3 zur Verfügung stehen.

Ueberhaupt fällt die verminderte SO_3-Ausscheidung in fast sämmtlichen Gruppen auf.

Von einer Vermehrung der flüchtigen Säuren ist auch hier nur beim Formiat zu sprechen.

Versuchsreihe III.

Periode	Datum	Quantum	Spec. Gewicht	N	NH_3	P_2O_5	Gesammt SO_3	
I	10. I. 96	700	1,017	7,93	1,047	1,140	—	
	11. » »	900	1,016	9,32	1,346	1,140	—	
	12. » »	1000	1,016	8,96	1,320	1,260	—	
II	13. I. 96	1200	1,016	9,57	1,264	2,30	—	8 g Ammon.phosphat
	14. » »	1600	1,017	10,52	1,460	2,080	—	
	15. » »	1500	1,016	10,50	1,600	1,110	—	
	16. » »	1400	1,015	10,19	1,23	1,450	1,839	
	17. » »	1050	1,020	9,55	0,999	2,350	1,450	
	18. » »	1200	1,019	10,92	0,999	2,350	1,602	Blut
	19. » »	400	1,016	3,64	0,387	0,656	0,481	
	20. » »	1200	1,012	10,20	1,060	2,016	1,438	
	21. » »	1600	1,016	11,20	1,224	2,140	1,740	
	22. » »	1800	1,017	12,09	1,254	1,900	2,077	
III	23. I. 96	1500	1,017	10,5	1,402	3,120	1,602	8 g Ammon.phosphat
	24. » »	1400	1,015	9,40	0,952	2,070	1,716	
	25. » »	900	1,016	5,92	0,642	1,260	1,360	
	26. » »	900	1,013	5,54	0,581	1,098	1,125	
	27. » »	1350	1,012	9,07	0,826	1,566	1,413	
	28. » »	900	1,013	5,04	0,459	1,008	0,834	
	29. » »	1600	1,011	8,96	0,598	1,600	1,42	
	30. » »	1850	1,012	10,10	0,817	1,960	1,49	
IV	31. I. 96	1600	1,012	9,18	0,707	1,760	1,91	8 g Ammon.sulfat Erbrechen.
	1. II. 96	2100	1,012	11,17	0,999	1,970	1,85	
	2. » »	2300	1,012	11,59	0,703	2,070	1,95	
	3. » »	2600	1,012	14,56	0,795	2,230	2,017	
	4. » »	3000	1,010	15,12	0,816	2,64	1,960	
	5. » »	2700	1,011	12,85	0,734	2,43	1,846	
	6. » »	1800	1,011	9,82	0,520	1,65	1,506	
	7. » »	2900	1,010	13,39	0,591	2,08	2,032	
	8. » »	1750	1,011	10,04	0,654	1,40	1,391	

Versuchsreihe III.

NH_3-Ausscheidung.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa					Pro die			
				Eingenommen	Ausgeschieden	Normale Ausscheidung	Ausscheidung: normaler Ausscheidung.		Ausgeschieden	Normale Ausscheidung	Ausscheidung: normaler Ausscheidung	
I	10.—12. I.	3			3,713	3,713			1,237	1,237		
II	13. I.	1	Ammon. phosphat 8,0	2,06 NH_3	1,264	1,237	+ 0,027	— 0,893	1,264	»	+ 0,027	
III	14.—22. I.	9			10,213	11,133	— 0,92		1,134	»	— 0,103	
IV	23. I.	1	Ammon. phosphat 8,0	2,06 NH_3	1,402	1,237	+ 0,165	— 3,619	1,402	»	+ 0,165	
V	24.—30. I.	7			4,875	8,659	— 3,784		0,696	»	— 0,541	
VI	31. I.	1	Ammon. sulfat 8,0	2,06 NH_3	0,707	1,237	— 0,530	— 4,614	0,707	»	— 0,530	Erbrechen
VII	1. II.—8. II.	8			5,812	9,896	— 4,084		0,726	»	— 0,511	

N-Ausscheidung.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa					Pro die			
				Eingenommen	Ausgeschieden	Normale Ausscheidung	Ausscheidung: normaler Ausscheidung.		Ausgeschieden	Normale Ausscheidung	Ausscheidung: normaler Ausscheidung	
I	10.—12. I.	3			26,21	26,21			8,73	8,73		
II	13 »	1	Ammon phosphat 8,0	1,696 N	9,57	8,73	+ 0,84	+ 11,08	9,57	»	+ 0,84	
III	14.—22. I.	9			88,81	78,57	+ 10,24		9,86	»	+ 1,13	
IV	23. »	1	Ammon. phosphat 8,0	1,696 N	10,5	8,73	+ 1,77	— 5,33	10,5	»	+ 1,77	
V	24.—30. I.	7			54,03	61,11	— 7,08		7,71	»	— 1,02	
VI	31. »	1	Ammon. sulfat 8,0	1,696 N	9,18	8,73	+ 0,45	+ 29,15	9,18	»	+ 0,45	Erbrechen
VII	1.—8. II.	8			98,54	69,84	+ 28,70		12,31	»	+ 3,58	

P_2O_5-Ausscheidung.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: Normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: Normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Ausscheidung des eingenomm. P_2O_5 in Procent.
I	10.—12. I.	3			3,54	3,54			1,18	1,18		
II	13. »	1	Ammon. phosphat 8,0	4,303 P_2O_5	2,30	1,18	+ 1,12	+ 6,55	2,30	»	+ 1,12	152%
III	14.—22. I.	9			16,05	10,62	+ 5,43		1,783	»	+ 0,603	
IV	23. »	1	Ammon. phosphat 8,0	4,303 P_2O_5	3,12	1,18	+ 1,94	+ 4,24	3,12	»	+ 1,94	98,5%
V	24.—30. I	7			10,56	8,26	+ 2,30		1,509	»	+ 0,329	
VI	31. »	1	Ammon. sulfat 8,0		1,76	1,18	+ 0,58	+ 7,61	1,76	»	+ 0,58	Erbrechen
VII	1.—8. II.	8			16,47	9,44	+ 7,03		2,06	»	+ 0,88	

Diese Versuche wurden bei einem 39jährigen Manne angestellt, welcher an Lebercirrhose litt. Wir dachten daran, dass in diesem Falle die Fähigkeit, Ammoniumsalze in Harnstoff überzuführen ganz beträchtlich herabgesetzt sein könnte, was übrigens nicht der Fall war.

Von der geringen NH^3-Zunahme in Periode IV um 0,165 pro die darf wohl ganz abgesehen werden, dagegen finden wir die P_2O_5-Ausscheidung in Periode IV und V der Einfuhr entsprechend, in Periode II und III beträgt dagegen die Ausscheidung 152 %. Ob die normale N-Ausscheidung in Periode II und III 11,08 über normal und in IV und V 5,31 unter normal auf die Ueberschwemmung mit dem Phosphat oder auf den Krankheitszustand zurückzuführen ist, muss unentschieden bleiben.

Nachdem durch obige Untersuchungen die ganz verschiedene Absorptionsfähigkeit von Ammonsalzen im gesunden und kranken Organismus des Menschen dargethan ist, mögen sich noch weitere Untersuchungen an einem 13 kg schweren Hunde mit neutralem Ammonsulfat und saurem Ammonphosphat anschliessen. Diese Salze wurden mit Mehlbrei stets gern genommen und nicht erbrochen. Das Futter war während der Untersuchungszeit dasselbe.

Bei dem Hunde wurde gleichzeitig mit den Harnuntersuchungen auch die Bestimmung der Schwefel- und Phosphorsäure-Ausscheidung in Koth ausgeführt.

Versuchsreihe IV.

Hund I.

	Harn							Koth			
Periode	Datum	Quantum ccm	Spez. Gewicht	N	NH_3	P_2O_5	SO_3	Datum	Quantum g	P_2O_5	SO_3
I	1. III. 96	375	1,048	14,54	1,300	1,522	—	1. III. 96	vacat	—	—
	2. » »	123	1,054	4,56	0,612	0,671	—	2. » »	»	—	—
	3. » »	67	1,057	2,56	0,407	0,284	—	3. » »	32,0	—	0,4768
	4. » »	170	1,065	7,47	1,645	0,807	0,8965	4. » »	23,2	—	0,3062
	5. » »	270	1,059	10,92	1,900	0,970	1,2236	5. » »	28,0	—	0,332

	Harn							Koth				Einfuhr	
Periode	Datum	Quantum ccm	Spez. Gewicht	N	NH_3	P_2O_5	SO_3	Datum	Quantum g	P_2O_5	SO_3		
I	6. » »	60	1,050	2,31	0,361	0,291	0,2308	6. » »	21,6	2,26	0,2678		
	7. » »	33	—	1,01	0,089	0,166	—	7. » »	vacat	—	—		
	8. » »	105	1,032	2,13	0,220	0,414	—	8. » »	10,4	0,955	0,1216		
	9. » »	290	1,040	5,65	0,600	1,300	0,561	9. » »	vacat	—	—		
	10. » »	88	1,042	1,69	0,279	0,308	0,189	10. » »	53,7	3,184	0,6497		
	11. » »	335	1,040	7,22	1,480	0,837	0,725	11. » »	26,8	1,015	0,3296		
												Ammon sulfat	
												NH_3	SO_3
II	12. III. 96	134	1,053	3,52	0,569	0,857	1,284	12. III. 96	90,3	5,083	0,984	1,288	3,030
	13. » »	5	—	—	—	—	—	13. » »	39,7	3,990	0,667	1,545	3,636
	14. » »	172	1,037	2,54	1,616	0,519	1,610	14. » »	vacat	—	—	1,803	4,242
	15. » »	305	1,035	4,05	2,818	0,411	2,400	15. » »	»	—	—	2,061	4,850
	16. » »	335	1,040	5,56	3,132	1,005	2,690	16. » »	34,5	1,155	0,855	2,318	5,455
	17. » »	370	1,043	6,36	4,369	1,295	2,967	17. » »	68,0	3,377	1,204	2,576	6,061
III	18. III. 96	150	1,058	4,65	2,187	0,877	1,674	18. III. 96	25	3,575	0,565		
	19. » »	350	1,041	9,55	3,997	0,717	1,188	19. » »	72,8	1,485	1,164		
	20. » »	95	1,058	3,80	0,516	0,285	0,356	20. » »	vacat	—	—		
	21. » »	92	1,058	3,60	0,858	0,437	0,368	21. » »	25,9	} 5,151	0,804		
	22. » »	240	1,055	9,00	2,251	1,620	1,085	22. » »	21,4				
	23. » »	320	1,027	4,48	2,440	0,816	0,608	23. » »	vacat	—	—		
	24. „ »	415	1,043	8,88	3,030	1,162	1,145	24. » »	vacat	—	—		
												Saur. Ammon. phosphat	
												NH_3	P_2O_5
IV	25. III. 96	144	1,054	3,28	0,959	1,008	0,499	25. III. 96	55,6	3,04	0,545	1,288	2,689
	26. » »	137	1,056	4,12	1,164	1,041	0,744	26. » »	37,3	2,107	0,244	1,545	3,227
	27. » »	70	1,058	2,31	1,094	0,43	0,270	27. » »	50,6	2,363	0,091	1,803	3,765
	28. » »	150	1,046	3,67	1,367	1,29	1,129	28. » »	vacat	—	—	2,061	4,303
	29. » »	42	1,051	0,74	0,585	0,294	0,155	29. » »	»	—	—	2,318	4,841
	30. » »	40	1,060	0,74	0,737	0,358	0,169	30. » »	22,8	1,43	0,231	2,576	5,379
V	31. III. 96	205	1,050	3,73	2,125	1,804	0,637	31. III. 96	vacat	—	—		
	1. IV. »	220	1,047	3,56	2,78	1,078	0,55	1. IV. »	»	—	—		
	2. » »	370	1,050	8,54	5,476	1,332	0,947	2. » »	52,6	3,30	0,534		
	3. » »	340	1,055	9,56	4,161	1,275	1,118	3. » »	134,4	11,59	1,095		
	4. » »	98	1,050	3,19	0,569	0,401	0,346	4. » »	50,5	} 17,55	0,828		
	5. » »	190	1,056	6,99	0,71	0,912	0,570	5. » »	120,3				

Hund I.

NH_3 im Harn.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung: normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung: normaler Ausscheidung	Von der Einnahme ausgeschieden in Procenten
I	1.—11. III.	11	Normal		8,893	8,893	—	—	0,808	0,808	—	
II	12.—17. III.	6	Ammon. sulfat45,0	11,592 NH_3	12,504	4,848	+ 7,656	+ 17,279 (II–III)	2,084	»	+ 1,276	149,05% NH_3 (II–III)
III	18—24. III.	7			15,279	5,656	+ 9,623		2,182	»	+ 1,374	
IV	25.—30. III.	6	Ammon. phosphat 45,0	11,592 NH_3	5,906	4,848	+ 1,058	+ 12,031 (IV–V)	0,984	»	+ 0,176	103,78% NH_3 (IV–V)
V	31.III—5.IV.	6			15,821	4,848	+ 10,973		2,637	»	+ 1,829	

N im Harn.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung: normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung: normaler Ausscheidung
I	1.—11. III.	11	Normal		60,06	60,06	—	—	5,46	5,46	—
II	12.—17. III.	6	Ammon. sulfat 45,0	9,54 N	22,03	32,76	— 10,73	— 4,99 (II–III)	3,67	»	— 1,79
III	18.—24. III.	7			43,96	38,22	+ 5,74		6,28	»	+ 0,82
IV	25.—30. III.	6	Ammon. phosphat 45,0	9,54 N	14,86	32,76	— 17,90	— 15,09 (IV–V)	2,47	»	— 2,99
V	31.III.—5 IV.	6			35,57	32,76	+ 2,81		5,92	»	+ 0,46

P_2O_5 im Harn.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Von der Einnahme ausgeschieden in Procenten
I	1.—11. III.	11	Normal		7,57	7,57	—	—	0,688	0,688	—	
II	12.—17. III.	6	Ammon. sulfat 45,0		4,087	4,128	— 0,041	II/III: + 1,057	0,681	»	— 0,007	
III	18.—24. III.	7			5,914	4,816	+ 1,098		0,845	»	+ 0,157	
IV	25.—30. III.	6	Ammon. phosphat 45,0	24,205 P_2O_5	4,421	4,128	+ 0,293	IV/V: + 2,967	0,737	»	+ 0,049	IV/V: 12,25 % P_2O_5
V	31. III.—5. IV.	6			6,802	4,128	+ 2,674		1,134	»	+ 0,446	

SO_3 (gesammt) im Harn.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Von der Einnahme ausgeschieden in Procenten
I	4.—6. und 9.—11. III.	6	Normal		3,8259	3,8259	—	—	0,6376	0,6376	—	
II	12.—17. III.	6	Ammon. sulfat 45,0	27,274 SO_3	10,951	3,8259	+ 7,125	II/III: + 9,085	1,825	»	+ 1,187	II/III: 33,31 % SO_3
III	18.—24. III	7			6,424	4,4635	+ 1,960		0,918	»	+ 0,280	
IV	25.—30. III.	6	Ammon. phosphat 45,0		2,966	3,8259	— 0,860	IV/V: — 0,518	0,494	»	— 0,1436	
V	31. III.—5. IV.	6			4,168	3,8259	+ 0,342		0,695	»	0,057	

P_2O_5 im Koth.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung: normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung: normaler Ausscheidung	Von der Einnahme ausgeschieden in Procenten
I	6.—11. III.	6	Normal		7,414	7,414	—	—	1,235	1,235	—	
II	12.—17. III.	6	Ammon. sulfat 45,0		18,608	7,414	+ 11,191	+ 22,753	3,100	»	+ 1,865	
III	18.—24. III.	7			10,211	8,649	+ 1,562		1,459	»	+ 0,224	
IV	25.—30. III.	6	Ammon. phosphat 45,0	24,205 P_2O_5	8,940	7,414	+ 1,526	+ 26,548	1,490	»	+ 0,255	109,67% P_2O_5
V	31.III.—5.IV.	6			32,440	7,414	+ 25,026		5,410	»	+ 4,175	

SO_3 im Koth.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung: normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung: normaler Ausscheidung	Von der Einnahme ausgeschieden in Procenten
I	3.—11. III.	9	Normal		2,4837	2,4837	—	—	0,2759	0,2759	—	
II	12.—17. III.	6	Ammon. sulfat 45,0	27,274 SO_3	3,710	1,6554	+ 2,0546	+ 2,6566	0,620	»	+ 0,344	9,74 % SO_3
III	18.—24. III.	7			2,533	1,9313	+ 0,602		0,362	»	+ 0,086	
IV	25 —30. III.	6	Ammon. phosphat 45,0		1,111	1,6554	— 0,544		0,185	»	— 0,091	
V	31.III.—5.IV.	6			2,457	1,6554	+ 0,802		0,409	»	+ 0,133	

Betrachten wir zunächst die Ammoniakausscheidung, so ist sowohl beim Sulfat 149,05 % als auch beim Phosphat 103,78 % eine bedeutende NH_3-Zunahme im Harn zu constatiren. Es scheint hiernach die anhaltende Ueberschwemmung mit so grossen Mengen Ammonsalzen nicht allein die Ueberführung des NH_3 in Harnstoff, sondern auch auf die normale N-Ausscheidung zu hemmen, da vom N in Periode II 1,79 in Periode IV 2,99 unter normal ausgeschieden werden. Auch stehen die Daten der SO_3 und P_2O_5 von dem nur 33,31 % resp. 12,25 % im Harn wiedergefunden wurden, zum NH_3 in einem anderen Verhältnisse, als im Falle XVI Versuchsreihe 1. Es wird von dem NH_3 bedeutend mehr ausgeschieden als zur Bildung des Phosphats und Sulfats erforderlich war, denn 17,279 NH_3 binden 40,65 SO_3 zu $(NH_4)_2SO_4$ und 12,031 NH_3 sättigen 25,13 P_2O_5, während nur 9,085 SO_3 und 2,967 P_2O_5 über normal zur Ausscheidung gelangten. Es muss daher ein grosser Theil des NH_3 anderweitig, vielleicht an CO_2, gebunden sein, da in den Perioden III und V der Harn stark alkalisch reagirte und mit Säuren beträchtliche Mengen CO_2 entwickelte.

Im Harn und Koth werden von der Phosphorsäure 121,93 %, von der Schwefelsäure nur 43,05 % ausgeschieden. Dieser bedeutende Verlust von SO_3 ist möglicherweise auf die anderweitige Verwerthung im Organismus zurückzuführen.

Weitere Versuche mit anorganischen und organischen Ammonsalzen wurden an einem zweiten 18 kg schweren Hunde per os und subcutan angestellt.

Versuchsreihe 5. **Hund II.**

Periode	Datum	Quantum	Spec. Gew.	N	NH_3	P_2O_5	Eingenommen: Ammon. phosphat. p. os NH_3	P_2O_5
I	29.XII.95	130	1,075	7,55	<1,105	0,66	1,545	3,227
	30. » »	130	1,062	4,97	0,95	0,767	1,803	3,765
	31. » »	275	1,056	6,21	1,969	2,40	2,061	4,303
II	1 I. 96	110	1,061	4,10	0,649	0,65		
	2. » » / 3. » »	415	1,052	13,98	2,61	1,59		
	4. » »	510	1,026	8,21	1,87	0,76		
	5. » »	130	1,044	4,30	0,578	0,41		
	6. » »	230	1,052	9,33	1,82	0,816		
	7. » »	190	1,016	2,12	0,28	0,098		

Periode	Datum	Quantum	Spec. Gew.	N	NH_3	P_2O_5	Eingenommen
							Ammon. phosphat. subcutan 5,0 — NH_3 / P_2O_5
III	8. I. 96	105	1,027	1,51	0,204	0,866	1,288 / 2,689
IV	9. I. 96	21	—	—	0,068	0,136	
	10. » »	288	1,034	7,71	0,792	0,835	
	11. » »	140	1,037	4,08	0,380	0,25	
							Ammon. phosphat. subcutan — NH_3 / P_2O_5
V	12. I. 96	500	1,032	9,20	0,95	2,43	1,545 / 3,227 / 6,0
	13. » »	325	1,018	2,82	0,66	1,20	1,803 / 3,765 / 7,0
	14. » »	532	1,028	7,44	2,00	2,34	2,061 / 4,303 / 8,0
VI	15. I. 96	355	1,036	5,64	2,62	2,76	
	16. » »	75	1,038	1,20	<0,637	0,412	
	17. » »	55	1,030	0,950	0,116	0,165	
	18. » »	295	1,026	5,45	0,368	0,418	
	19. » »	135	1,024	2,03	0,206	0,189	
	20. » »	500	1,024	6,65	0,408	0,510	
	21. » »	285	1,022	3,73	0,349	0,324	
	22. » »	310	1,025	5,14	0,295	0,533	
							2bas. Ammon. citrat subcut. — NH_3
VII	23. I. 96	330	1,025	6,36	0,431	0,567	0,7520
	24. » »	40	—	0,48	0,046	0,042	0,9020
	25. » »	310	1,036	6,78	0,611	0,76	1,0528
	26. » »	485	1,032	11,05	1,055	1,406	1,2032
VIII	27. I 96	145	1,035	4,49	0,411	0,513	
	28. » »	475	1,035	10,73	0,888	1,567	
IX	29. I. 96	132	1,038	4,25	0,269	0,615	
	30. » »	260	1,032	7,28	0,551	0,988	
	31. » »	210	1,025	4,80	0,36	0,386	
	1. II. 96	305	1,039	8,20	0,631	0,884	
	2. » »	255	1,034	8,16	0,442	0,724	
	3. » »	225	1,042	7,08	0,428	0,612	
	4. » »	130	1,038	4,30	0,331	0,400	
	5. » »	105	1,034	2,76	0,196	0,352	
	6. » »	285	1,038	10,28	0,561	0,762	
							Ammon.carbonat.1 : 4 subcutan
X	7. II. 96	132	1,049	6,28	0,356	0,493	1,624 NH_3
	8. » »	140	1,039	3,92	0,350	0,478	1,9488 »
	9. » »	200	1,028	3,88	0,428	0,576	2,2736 »
	10. » »	17	—	0,38	0,044	—	2,5984 »
XI	11. II. 96	225	1,029	5,35	0,631	0,666	
	12. » »	175	1,027	2,88	0,731	0,525	
	13. » »	95	1,031	1,55	0,408	0,292	
	14. » »	86	1,032	1,90	0,326	0,240	
	15. » »	77	1,025	1,260	0,322	0,102	

Hund II.

NH_3.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: Normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: Normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Ausscheidung des eingenommenen NH_3 in Procenten
I	29.—31. XII. 95.	3	Ammon. phosphat 21,0	5,4070 NH_3	4,024	1,254	+ 2,77	+ 7,651	1,341	0,418	+ 0,923	141,50 %
II	1.—7. I. 96	7	—	—	7,807	2,926	+ 4,881		1,115	»	+ 0,697	
III	8. » »	1	Ammon. phosphat subcut 5,0	1,287 NH_3	0,240	0,418	— 0,178	— 0,192	0,240	»	— 0,178	
IV	9.—11. » »	3	—	—	1,240	1,254	— 0,014		0,413	»	— 0,005	
V	12.—14. » »	3	Ammon. phosphat subcut. 21,0	5,4075 NH_3	3,611	1,254	+ 2,356	+ 4,011	1,203	»	+ 0,785	74,17 %
VI	15.—22. » »	8	—	—	4,999	3,344	+ 1,655		0,645	»	+ 0,227	
VII	23.—26. » »	4	Ammon. citrat subcut. 26,0	3,911 NH_3	2,143	1,672	+ 0,471	+ 0,934	0,536	»	+ 0,118	23,88 %
VIII	27.—28. » »	2	—	—	1,299	0,836	+ 0,463		0,649	»	+ 0,231	
IX	29. I.—6. II.	9	Normal		3,767	3,767	—	—	0,418	»	—	
X	7.—10. »	4	Ammon. carbonat subcut. 26,0.	8,4448 NH_3	1,178	1,672	— 0,494	— 0,166	0,294	»	— 0,124	
XI	11.—15. »	5	—	—	2,418	2,090	+ 0,328		0,483	»	+ 0,065	

N.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: Normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: Normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Ausscheidung des eingenommenen N in Procenten
I	29.—31. XII. 95	3	Ammon. phosphat 21,0	4,454 N	18,78	19,03	— 0,3	— 2,64	6,24	6,34	— 0,1	
II	1.—7. I. 96.	7	—	—	42,04	44,38	— 2,34		6,00	»	— 0,34	
III	8. » »	1	Ammon. phosphat subcut. 5,0	1,060 N	1,51	6,34	— 4,83	— 12,06	1,51	»	— 4,83	
IV	9.—11. » »	3	—	—	11,79	19,02	— 7,23		3,93	»	— 2,41	
V	12.—14. » »	3	Ammon. phosphat subcut. 21,0	4,454 N	19,46	19,02	+ 0,44	— 19,49	6,48	»	+ 0,14	
VI	15.—22. » »	8	—	—	30,79	50,72	— 19,93		3,85	»	— 2,49	
VII	23.—26. » »	4	Ammon. citrat subcut. 26,0	3,22 N	24,67	25,36	— 0,69	+ 1,85	6,16	»	— 0,18	57,45 %
VIII	27.—28. » »	2	—	—	15,22	12,68	+ 2,54		7,61	»	+ 1,27	
IX	29. I.—6. II.	9	Normal		57,11	57,11	—	—	6,34	»	—	
X	7.—10. »	4	Ammon. carbonat subcut. 26,0	6,95 N	14,46	25,36	— 10,90	— 28,40	3,61	»	— 2,73	
XI	11.—15. »	5	—	—	12,94	31,70	— 18,50		2,58	»	— 3,76	

P_2O_5.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: Normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: Normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung	Ausscheidung des eingenommenen P_2O_5 in Procenten
I	29.—31. XII. 95	3	Ammon. phosphat. 21,0	11,296 P_2O_5	3,827	1,905	+ 1,922	+ 1,801 (I–II)	1,275	0,635	+ 0,64	15,94 % (I–II)
II	1.—7. I. 96	7	—	—	4,324	4,445	— 0,121		0,618	»	— 0,017	
III	8. » »	1	Ammon. phosphat. subcut. 5,0	2,689 P_2O_5	0,866	0,635	+ 0,231	— 0,453 (III–IV)	0,866	»	+ 0,231	
IV	9.—11. » »	3	—	—	1,221	1,905	— 0,684		0,407	»	— 0,228	
V	12.—14. » »	3	Ammon. phosphat subcut. 21,0	11,296 P_2O_5	5,97	1,905	+ 4,065	+ 4,095 (V–VI)	1,99	»	+ 0,355	36,25 % (V–VI)
VI	15.—22. » »	8	—	—	5,11	5,080	+ 0,030		0,664	»	+ 0,029	
VII	23.—26. » »	4	Ammon. citrat subcut 26,0	—	2,775	2,540	+ 0,235	+ 1,045 (VII–VIII)	0,694	»	+ 0,059	
VIII	27.—28. » »	2	—	—	2,080	1,270	+ 0,810		1,04	»	+ 0,405	
IX	29. I.—6. II.	9	Normal		5,723	5,723	—	—	0,635	»	—	
X	7.—10. »	4	Ammon. carbonat subcut. 26,0	—	1,547	2,540	— 0,993	— 2,343 (X–XI)	0,387	»	— 0,248	
XI	11.—15. »	5	—	—	1,825	3,175	— 1,350		0,365	»	— 0,270	

Zunächst wurden dem Hunde in 3 Tagen 6,7 und 8 g phosphorsaures Ammonium gegeben, von dem in dieser Zeit nach Periode I und während einer nachträglichen 7 tägigen Dauer nach Periode II 141,50 % NH_3 zur Ausscheidung gelangten, während die Ausscheidung des Phosphorsäureanhydrids in derselben Zeit nur 15,94 % beträgt.

Diesen Resultaten entsprechen beim Hunde I nach Periode IV und V 103,78 % NH_3 und 12,25 % P_2O_5.

Die N-Ausscheidung erreicht nicht ganz die normale Höhe. Wir sehen überhaupt hier wieder bei fast sämmtlichen Perioden, dass die N-Ausscheidung unter dem Einflusse der grossen Mengen Ammonsalze geringer wird, obgleich doch durch grössere Gaben NH_4Cl und NaCl (Voit) ein erhöhter Eiweisszerfall bedingt ist. Während in Periode II die NH_3-Ausscheidung noch 6 Tage zu bemerken ist, finden wir in Periode VI nach der subcutanen Injection die nachträgliche Ausscheidung schon mit dem 2. Tage, die P_2O_5-Ausscheidung schon mit dem ersten Tage beendet. Es bewirkt also hiernach die subcutane Injection eine bedeutend schnellere Diffusion und Oxydation, da nur 74,17 % NH_3 im Gegensatze zu 141,5 % in Periode I und II wiedergefunden werden. Die einmalige subcutane Zufuhr von phosphorsaurem Ammoniak macht sich in der Mehrausscheidung fast gar nicht bemerkbar.

Das Carbonat wird subcutan vollkommen, vom Citronat werden nur 76,12 % verbrannt. Münzer[1]) constatirte nach subcutaner Injection von Ammoncarbonat beim Menschen eine geringe NH_3-Erhöhung. Die verminderte N-Ausscheidung ist wohl wieder auf die grossen Gaben der Ammonsalze oder auf die schwere Erkrankung und die geringe Nahrungsaufnahme des Hundes zurückzuführen, dessen Krankheitsbericht hier folgen möge.

Am 7. II. 5 g in 20 ccm. Befinden gut, Hund durchaus munter, kein Erbrechen, Fresslust vermindert, Athmung und Herzaction unverändert.

Am 8. II. 6 g in 24 ccm. Befinden weniger gut, Hund nicht so munter, kein Erbrechen, Fresslust sehr gering, trinkt sehr viel. Sonst nichts Besonderes.

---

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 33 S. 185.

Am 9. II. 7 g in 28 ccm. Hund liegt während des ganzen Tages auf der Seite, frisst nicht, trinkt sehr viel. Athmung häufig sehr schnell und kurz. Kein Erbrechen. Herzaction beschleunigt.

Am 10. II. Hund liegt auf dem Bauche, steht nur zuweilen auf, um zu trinken. Auffallend weite Pupillen. Kurzluftigkeit, kein Erbrechen.

8 g in 32 ccm. Bei der Injection Hund durchaus munter. Pupillen ohne Besonderheit. Bald nach der Injection liegt er anscheinend schwerkrank auf dem Bauche.

Am 11. II. Vorm. Status idem: grosse Abgeschlagenheit; keine Fresslust, viel Durst. Urinmenge äusserst gering.

Athmung und Herzaction ohne Besonderheit; desgleichen Pupillen.

Bald nach der letzten Injection trat der gleiche schwerkranke Zustand, wie früher, ein. Derselbe dauerte etwa 24 Stunden an. Darnach für zwei Tage (also am 10. und 11. II.) Wohlbefinden. Appetit auch jetzt nur gering, doch ist der Hund sonst recht munter.

Am 13. II. auf der rechten Seite (der letzten Injectionsstelle entsprechend) eine thalergrosse fluctuirende Hautparthie nachweisbar. Am 14. II. hier ein über Fünfmarkstück grosser Hautdefect (Gangrän); Hautränder unterminirt. Die anfangs nur spärliche, seröse Secretion (Impfung aus dem Secret ergibt keinerlei Bacterienwachsthum) verwandelt sich (trotz Sublimatabwaschung und täglich gewechseltem feuchten Verband) bald in eine profuse, eitrige, stinkende. Am 18. II. handtellergrosse, granulirende, stark secernirende Wundfläche (sichtbare Besserung).

Am 16. II. zeigt sich auch auf der linken Seite eine fluctuirende Hautstelle, die am 17. II. aufbricht, und ein grüngelbliches Secret liefert. Am 18. II. Substanzverlust etwa thalergross. Links vorne oben eine neue fluctuirende Hautpartie — Der Hund magert sichtlich ab, frisst sehr wenig, hat grossen Durst, liegt meist ruhig da. Urinmenge gering.

Die Gangrän trat zuerst an der Stelle auf, wo zuletzt eine grössere Menge der stark reizenden Substanz injicirt wurde; erst später bildete sich an den übrigen Stellen der gleiche Process aus und zwar in der Zeitfolge der Menge des injicirten chemischen Agens entsprechend.

Wir kommen jetzt zu der weiteren Frage:

In welcher Weise wirkt die Einfuhr anorganischer und organischer Säuren auf die NH_3-Ausscheidung?

Diese Versuche wurden an demselben 41 jährigen von Stoffwechselerkrankungen freien Manne ausgeführt, welcher schon zu den Versuchen der Versuchsreihe 1 gedient hatte und auch hier dieselbe Kost erhielt.

(Fortsetzung des Textes S. 115)

Versuchsreihe 6.

Periode	Datum	Harn						Faeces		Eingenommen
		Quantum	Spec. Gew.	N	NH_3	P_2O_5	SO_3	Quantum	N	
I	4. III.	1100	1,026	10,01	0,561	1,98	—	—	—	
	5. »	1200	1,018	9,74	0,775	2,18	—	—	—	
	6. »	1400	1,022	10,19	0,785	2,38	—	—	—	
	7. »	1800	1,018	12,60	0,702	2,34	—	—	—	
	8. »	1100	1,025	9,24	0,561	2,33	—	—	—	
	9. »	1700	1,015	11,90	0,838	2,17	—	—	—	
	10. »	1050	1,021	7,79	0,607	1,97	—	—	—	
II	11. III.	1750	1,020	12,25	0,595	3,39	—	—	—	10,0 Acid. phosphor. = 1,8112 P_2O_5. Pro die 3,3 Acid. phosph.
	12. »	1300	1,021	11,83	0,729	2,65	—	—	—	
	13. »	1700	1,017	11,90	0,953	2,99	—	—	—	
III	14. III.	1700	1,015	11,90	0,751	2,38	—	—	—	
	15. »	1800	1,017	11,08	0,367	2,34	—	—	—	
	16. »	1100	1,020	6,93	0,748	1,78	—	—	—	
	17. »	850	1,021	6,78	0,780	1,54	—	—	—	
IV	18. III.	1800	1,017	12,96	1,315	2,81	—	—	—	10,0 Acid. phosphor. = 1,8112 P_2O_5. Pr. die 5,0 Ac. phosph.
	19. »	1600	1,015	8,96	1,088	2,08	—	—	—	
V	20. III.	1700	1,019	10,71	1,069	3,06	—	—	—	
	21. »	1500	1,016	9,24	1,198	2,10	—	—	—	
	22. »	1450	1,015	8,52	0,641	1,85	—	—	—	
	23. »	1650	1,016	10,62	1,037	1,45	—	—	—	
	24. »	1250	1,020	7,17	0,892	1,65	—	—	—	
VI	25. III.	1200	1,017	8,90	0,918	1,68	—	—	—	10,0 Acid. sulf. dil. Pro die 5,0.
	26. »	1300	1,015	8,55	1,038	1,74	—	—	—	
VII	27. III.	1350	1,016	7,74	0,918	1,62	—	—	—	
	28. »	1200	1,016	9,07	0,507	1,87	—	—	—	
	29. »	1400	1,020	9,80	0,952	2,04	—	—	—	
	30. »	1450	1,014	7,30	1,232	1,59	—	—	—	
	31. »	1400	1,016	7,84	1,142	1,73	—	—	—	
	1. IV.	1800	1,017	11,59	1,440	2,19	—	—	—	
	2. »	1200	1,020	6,89	0,877	1,75	—	—	—	
	3. »	1500	1,016	9,21	0,918	2,22	—	—	—	
	4. »	1400	1,017	9,90	0,618	2,15	—	—	—	
	5. »	2100	1,015	10,87	0,428	3,31	—	—	—	
VIII	6. IV.	1900	1,015	10,64	0,613	3,31	—	—	—	24,0 Natr. phosphor. Pro die 12,0.
	7. »	1300	1,021	8,00	0,464	3,58	—	—	—	

Periode	Datum	Harn						Faeces		Eingenommen
		Quantum	Spec. Gew.	N	NH_3	P_2O_5	SO_3	Quantum	N	
IX	8. IV.	1600	1,018	9,85	0,462	2,68	—	—	—	
	9. »	1400	1,020	10,08	0,476	2,15	—	—	—	
	10. »	1500	1,015	10,50	0,600	2,16	—	—	—	
	11. »	1500	1,017	—	0,433	—	—	—	—	
	12. »	1450	1,015	—	0,665	—	—	—	—	
	13. »	1600	1,016	—	0,435	—	—	—	—	
	14. »	1600	1,017	—	0,435	—	—	—	—	
	15. »	1100	1,020	—	0,617	—	—	—	—	
	16. »	1400	1,025	14,42	0,785	2,94	2,592	—	—	
	17. »	1200	1,020	12,60	0,775	2,32	1,754	—	—	
	18. »	1600	1,019	12,09	0,600	2,49	1,724	—	—	
	19. »	1700	1,016	10,23	0,580	2,48	1,751	—	—	
	20. »	1000	1,022	8,82	0,544	2,12	1,651	—	—	
X	21. IV.	1450	1,020	9,01	0,295	2,26	1,518	—	—	30,0 Natr. bicarbon. Pro die 10,0.
	22. »	2000	1,020	11,76	0,340	2,60	1,902	—	—	
	23. »	1100	1,020	8,93	0,187	2,24	1,750	—	—	
XI	24. IV.	2000	1,020	13,16	0,272	3,16	2,246	277,0	4,87	
	25. »	1200	1,017	8,73	0,469	2,44	1,796	—	—	
	26. »	1400	1,019	10,38	0,595	2,71	1,941	—	—	
	27. »	1000	1,018	10,50	0,595	2,80	2,145	—	—	
	28. »	950	1,023	10,37	0,510	2,54	1,756	—	—	
	29. »	1100	1,025	12,01	0,897	2,95	2,214	—	—	
	30. »	1020	1,025	12,56	0,520	2,55	1,910	—	—	
	1. V.	1800	1,018	15,12	0,581	3,45	2,240	240,0	2,99	
	2. »	1250	1,021	13,12	0,637	2,87	2,600	—	—	
	3. »	1100	1,021	14,32	0,635	4,07	2,208	—	—	
	4. »	1100	1,026	13,86	0,748	3,43	2,251	—	—	
XII	5. V.	900	1,025	9,95	0,459	3,33	1,913	224	3,449	30,0 Magn. phosph. = 16,257 P_2O_5.
	6. »	1200	1,022	12,24	0,693	4,32	2,184	458	3,718	
	7. »	1100	1,025	13,64	0,748	3,12	1,823	—	—	
XIII	8. V.	1300	1,017	14,19	0,618	3,18	2,158	—	—	
	9. »	1150	1,015	14,00	0,684	3,33	2,493	—	—	
	10. »	800	1,020	12,50	0,480	2,05	1,657	—	—	
	11. »	1150	1,024	14,97	0,645	3,31	2,502	366	4,428	
XIV	12. V.	1300	1,019	12,01	0,464	2,73	1,838	—	—	19,2 Acid. formic. Pro die 6,4.
	13. »	1200	1,022	11,76	0,714	2,49	2,083	—	—	
	14. »	1300	1,021	14,37	0,685	3,12	2,436	—	—	

Periode	Datum	Harn						Faeces		Eingenommen
		Quantum	Spec. Gew.	N	NH_3	P_2O_5	SO_3	Quantum	N	
XV	15. V.	1400	1,019	14,11	0,809	2,94	2,237	317	4,26	
	16. »	1200	1,024	13,44	0,530	3,07	2,365	—	—	
	17. »	1000	1,019	11,48	0,544	2,52	1,751	—	—	
	18. »	1000	1,025	12,60	0,629	2,68	2,026	193	2,625	
	19. »	1150	1,021	13,11	0,690	2,85	2,171	—	—	
XVI	20. V.	1300	1,023	14,56	0,552	2,91	2,311	—	—	16,5 Acid. acetic. dil. Pro die 5,5.
	21. »	1200	1,020	12,76	0,734	2,52	1,896	370	5,28	
	22. »	1800	1,015	15,12	0,703	3,20	2,311	—	—	
XVII	23. V.	1100	1,023	12,78	0,635	2,68	2,174	—	—	
	24. »	1300	1,022	14,92	0,598	3,19	2,087	—	—	
	25. »	1100	1,024	12,78	0,617	2,88	2,047	361	4,75	
	26. »	900	1,025	10,49	0,413	2,21	2,024	—	—	
	27. »	1050	1,027	15,72	0,785	2,85	2,148	—	—	
	28. »	1200	1,020	16,29	0,734	3,07	2,372	—	—	
XVIII	29. V	1800	1,018	18,39	0,918	3,85	2,61	—	—	19,2 Acid. hydrochlor. Pro die 6,4.
	30. »	1100	1,020	12,32	0,841	2,57	1,82	—	—	
	31. »	1050	1,022	11,76	0,642	2,81	1,88	320	4,21	
XIX	1. VI.	900	1,027	10,20	0,673	2,34	1,71	—	—	
	2. »	1200	1,022	15,12	0,693	3,12	2,233	—	—	
	3. »	1000	1,019	10,50	0,578	2,26	2,04	—	—	
	4. »	900	1,020	10,83	0,550	2,30	1,86	198	2,80	
	5. »	1100	1,022	14,16	0,692	2,77	2,101	297	3,32	
	6. »	1400	1,022	14,11	0,547	2,80	2,104	—	—	
XX	7. VI.	1700	1,019	13,32	0,607	2,24	1,94	—	—	30,0 Calcar. carbon. Pro die 10,0
	8. »	1200	1,021	10,75	0,612	2,30	1,805	—	—	
	9. »	1000	1,020	8,96	0,425	1,60	1,60	320	3,942	
XXI	10. VI.	1100	1,022	11,24	0,561	2,20	2,016	—	—	
	11. »	1250	1,023	13,12	0,467	2,57	1,982	—	—	
	12. »	1200	1,021	14,11	0,510	2,16	1,820	443	5,08	
	13. »	1200	1,022	12,76	0,693	2,64	2,240	—	—	
	14. »	1100	1,021	12,32	0,729	2,64	2,001	—	—	
	15. »	1050	1,020	11,02	0,553	2,26	1,72	—	—	
XXII	16. VI.	1600	1,021	16,80	0,544	2,68	2,653	—	—	60,0 Calcar. carbon. Pro die 20,0.
	17. »	1000	1,020	9,38	0,578	1,40	1,634	—	—	
	18. »	1000	1,020	10,50	0,493	1,90	1,816	—	—	

Periode	Datum	Harn						Faeces		Eingenommen
		Quantum	Spec. Gew.	N	NH_3	P_2O_5	SO_3	Quantum	N	
XXIII	19. VI.	1300	1,021	13,65	0,552	2,62	1,990	323	3,75	
	20. »	1200	1,022	10,41	0,551	2,45	1,788	—	—	
	21. »	2000	1,016	14,00	0,544	2,84	2,162	—	—	
	22. »	1800	1,016	12,60	0,826	2,52	2,10	—	—	
	23. »	1600	1,016	10,75	0,680	2,05	1,72	665	9,21	
XXIV	24. VI.	2000	1,016	12,88	0,576	2,48	1,862	—	—	30,0 Kali acet. Pro die 10,0.
	25. »	1520	1,017	11,70	0,517	2,31	1,878	—	—	
	26. »	1450	1,017	10,76	0,468	2,23	1,538	—	—	
XXV	27. VI.	1100	1,018	8,31	0,299	2,11	1,605	254	3,556	
	28. »	1680	1,019	14,81	0,514	3,36	2,330	—	—	
	29. »	1270	1,022	10,67	0,561	2,69	1,922	—	—	
	30. »	2000	1,016	13,44	0,680	2,76	1,908	—	—	
XXVI	1. VII.	2000	1,016	11,76	0,340	2,36	1,744	256	2,54	48,6 Natr. alkal. acet. Pro die 16,2.
	2. »	1350	1,019	8,50	0,160	2,02	1,636	—	—	
	2. »	2430	1,019	14,62	0,330	2,62	2,211	366	3,22	
XXVII	4. VII.	1420	1,015	9,94	0,434	2,13	1,717	—	—	
	5. »	1250	1,019	11,20	0,595	2,55	1,767	—	—	
	6. »	1220	1,020	10,59	0,415	2,65	1,855	—	—	
	7. »	1200	1,022	12,43	0,570	2,54	1,906	113	1,13	
	8. »	1390	1,017	12,06	0,540	2,50	1,808	262	2,75	
	9. »	1220	1,015	9,39	0,456	2,34	1,612	—	—	
	10. »	1100	1,019	9,39	0,519	2,83	1,714	—	—	
XXVIII	11. VII.	1340	1,019	13,50	0,364	3,43	2,369	251	2,04	Natr. lact. pro die 13,33 = 10,0 Natr. bicarb.
	12. »	1435	1,019	13,86	0,414	2,99	1,891	—	—	
	13. »	1347	1,016	10,18	0,320	2,61	1,687	—	—	
XXIX	14. VII.	1096	1,019	9,96	0,577	2,17	1,542	286	3,52	
XXX	15. VII.	1000	1,023	9,66	0,408	2,76	1,582	—	—	6—12 h Vormittags: je 13,33 Natr. lact. 12—6 h Nachmittags: je 7,8 Ammon. phosphat — 23,4 Ammon. phosph. - 6,025 NH_3.
	16. »	1620	1,019	12,92	0,468	4,53	1,940	399	4,36	
	17. »	1200	1,019	9,24	0,408	3,48	1,527	—	—	
XXXI	18. VII.	1260	1,020	8,46	0,471	2,16	1,444	—	—	
	19. »	1900	1,012	11,70	0,710	2,43	1,670	—	—	
	20. »	870	1,019	7,42	0,473	1,65	1,344	—	—	

N H_3-Ausscheidung.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Ausgeschieden	In summa: Normal ausgeschieden	In summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung
I	4.—10. III.	7	Normal	4,829	4,829	—	—	0,689	—
II	11.—13. »	3	1,8112 P_2O_5	2,277	2,067	+ 0,210	+ 0,10	0,759	+ 0,07
III	14.—17. »	4	—	2,646	2,756	— 0,11		0,661	— 0,028
IV	18.—19. »	2	1,8112 P_2O_5	2,403	1,378	+ 1,025	+ 2,417	1,201	+ 0,512
V	20.—24. »	5	—	4,837	3,445	+ 1,392		0,967	+ 0,278
VI	25.—26. »	2	10,0 Acid: sulf. dil.	1,956	1,378	+ 0,578	+ 2,720	0,978	+ 0,289
VII	27.—5. IV.	10	—	9,082	6,890	+ 2,142		0,903	+ 0,214
VIII	6.—7. »	2	24,0 Natrium phosphat	1,077	1,378	— 0,301	— 0,830	0,538	— 0,151
IX	8.—10. »	3	—	1,538	2,067	— 0,529		0,512	— 0,177
X	21.—23. »	3	30,0 Natrium bicarbon.	0,822	2,067	— 1,245	— 2,365	0,274	— 0,415
XI	24.—4. V.	11	—	6,459	7,579	— 1,120		0,587	— 0,102
XII	5.—7. »	3	30,0 Magnes. phosphor 30,1 = 16,257 P_2O_5	1,900	2,067	— 0,167	— 0,496	0,633	— 0,056
XIII	8.—11. »	4	—	2,427	2,756	— 0,329		0,606	— 0,083

XIV	12.—14.	V.	3	19,2 Acidum formic.	1,863	2,067	— 0,204	— 0,447	0,621	— 0,068
XV	15.—19.	»	5	—	3,202	3,445	— 0,243		0,640	— 0,049
XVI	20.—22.	»	3	16,5 Acid. acet. dil.	1,989	2,067	— 0,078	— 0,430	0,663	— 0,056
XVII	23.—28.	»	6	—	3,782	4,134	— 0,352		0,630	— 0,059
XVIII	29.—31.	»	3	19,2 Acid. hydrochl.	2,401	2,067	+ 0,334	— 0,067	0,800	+ 0,111
XIX	1.—6.	VI.	6	—	3,733	4,134	— 0,401		0,622	— 0,067
XX	7.—9.	»	3	30,0 Calium carbon.	1,644	2,067	— 0,423	— 1,044	0,548	— 0,141
XXI	10.—15.	»	6	—	3,513	4,134	— 0,621		0,585	— 0,104
XXII	16.—18.	»	3	60,0 Calium carbon.	1,615	2,067	— 0,452	— 0,744	0,538	— 0,151
XXIII	19.—23.	»	5	—	3,153	3,445	— 0,292		0,630	— 0,059
XXIV	24.—26.	»	3	30,0 Kal. acetat.	1,561	2,067	— 0,506	— 1,208	0,520	— 0,169
XXV	27.—30.	»	4	—	2,054	2,756	— 0,702		0,513	— 0,176
XXVI	1.—3.	VII.	3	48,6 Natr. acetat.	0,830	2,067	— 1,237	— 2,537	0,276	— 0,413
XXVII	4.–10.	»	7	—	3,529	4,829	— 1,300		0,504	— 0,185
XXVIII	11.—13.	»	3	40,0 Natr. lactat.	1,098	2,067	— 0,969	— 1,081	0,366	— 0,323
XXIX	14.	»	1	—	0,577	0,689	— 0,112		0,577	— 0,112
XXX	15.—17.	»	3	40,0 Natr. lact. Ammon. phosph. 23,4 — 6,025 NH_3	1,284	2,067	— 0,783	— 1,196	0,428	— 0,261
XXXI	18.—20.	»	3	—	1,654	2,067	— 0,413		0,551	— 0,138

N-Ausscheidung.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	Harn in summa			Faeces in summa			N im Harn u. Faeces	Harn pro die		Faeces pro die		N im Harn und Faeces zur normalen Ausscheidg. pro die
				ausgeschieden	Normale Ausscheidung	Ausscheidung: normaler Ausscheidung	ausgeschieden	Normale Ausscheidung	Ausscheidung: normaler Ausscheidung	Ausscheidung: normaler Ausscheidung	ausgeschieden	Ausscheidung: normaler Ausscheidung	ausgeschieden	Ausscheidung: normaler Ausscheidung	
I	4.—10. III.	7	Normal	71,47	71,47	—	9,17	—	—	—	10,21	normal	1,31	—	—
II	11.—13. »	3	10,0 Acid. phosph. = 1,8112 P_2O_5	35,98	30,63	+ 5,35	—	—	—	—	11,99	+ 1,78	—	—	—
III	14.—17. »	4	—	36,69	40,84	— 4,15	—	—	—	—	9,17	— 1,04	—	—	—
IV	18—19. »	2	10,0 Acid. phosph. = 1,8112 P_2O_5	21,92	20,42	+ 1,5	—	—	—	—	10,96	+ 0,75	—	—	—
V	20.—24. »	5	—	46,26	51,05	— 4,79	—	—	—	—	9,25	— 0,96	—	—	—
VI	25.—26. »	2	10,0 Acid. sulf. dil.	17,45	20,42	— 2,97	—	—	—	—	8,72	— 1,49	—	—	—
VII	27.—5. IV.	10	—	90,21	102,1	— 11,89	—	—	—	—	9,02	— 1,19	—	—	—
VIII	6.—7. »	2	24,0 Natr. phosph.	18,64	20,42	— 1,78	—	—	—	—	9,32	— 0,89	—	—	—
IX	8.—10. »	3	—	30,43	30,63	— 0,2	—	—	—	—	10,14	— 0,07	—	—	—
X	21—23. »	3	30,0 Natr. bicarb.	29,70	30,63	— 0,93	—	—	—	—	9,9	— 0,81	—	—	—
XI	24.—4. V.	11	—	134,13	112,31	+ 21,82	7,86	14,41	— 6,55	+ 15,27	12,19	+ 1,98	0,72	— 0,59	+ 1,39
XII	5.—7. »	3	30,0 Magn. phosph. — 16,257 P_2O_5	35,83	30,63	+ 5,20	7,17	3,93	+ 3,24	+ 8,44	11,94	+ 1,73	2,39	+ 1,08	+ 2,81

XIII	8.—11.V.	4	—	55,66	40,84	+ 14,82	4,43	5,24	— 0,81	+ 14,01	13,91	+ 3,70	1,11	— 0,20	+ 3,50
XIV	12.—14. »	3	19,2 Acid. formic.	38,14	30,63	+ 7,51	0	3,93	— 3,93	+ 3,58	12,71	+ 2,50	0	— 1,31	+ 1,19
XV	15.—19. »	5	—	64,74	51,05	+ 13,69	6,88	6,55	+ 0,33	+ 14,02	12,94	+ 2,73	1,38	+ 0,07	+ 2,80
XVI	20.—22. »	3	16,5 Acid. acetic. dil.	42,44	30,63	+ 11,81	5,28	3,93	+ 1,35	+ 13,16	14,14	+ 3,93	1,76	+ 0,45	+ 4,38
XVII	23.—28. »	6	—	82,41	61,26	+ 21,15	4,75	7,86	— 3,11	+ 18,04	13,73	+ 3,52	0,79	— 0,52	+ 3,00
XVIII	29.—31. »	3	19,2 Acid. hydrochl.	42,47	30,63	+ 11,84	3,93	3,93	0	+ 11,84	14,15	+ 3,94	1,31	0	+ 3,94
XIX	1.—6.VI.	6	—	76,48	61,26	+ 15,22	10,33	7,86	+ 2,47	+ 17,69	12,74	+ 2,53	1,72	+ 0,41	+ 2,94
XX	7.—9. »	3	30,0 Calcar. carbon.	33,03	30,63	+ 2,40	3,94	3,93	+ 0,01	+ 2,41	11,01	+ 0,80	1,31	0	+ 0,80
XXI	10.—15. »	6	—	74,57	61,26	+ 13,31	5,08	7,86	— 2,78	+ 10,53	12,42	+ 2,21	0,85	— 0,46	+ 1,75
XXII	16.—18. »	3	60,0 Calcar. carbon.	36,68	30,63	+ 6,05	4,36	3,93	+ 0,43	+ 6,48	12,22	+ 2,01	1,45	+ 0,14	+ 2,15
XXIII	19.—23. »	5	—	61,41	51,05	+ 10,36	12,96	6,55	+ 6,41	+ 16,77	12,28	+ 2,07	2,59	+ 1,28	+ 3,35
XXIV	24.—26. »	3	30,0 Kal. acetic.	35,34	30,63	+ 4,71	0	3,93	— 3,93	+ 0,78	11,78	+ 1,57	0	— 1,31	+ 0,26
XXV	27.—30. »	4	—	47,23	40,84	+ 6,39	3,55	5,24	— 1,69	+ 4,70	11,80	+ 1,59	0,88	— 0,43	+ 1,16
XXVI	1.—3.VII.	3	48,6 Natr. acetic.	34,88	30,63	+ 4,25	5,76	3,93	+ 1,83	+ 6,08	11,62	+ 1,41	1,92	+ 0,61	+ 2,02
XXVII	4.—10. »	7	—	75,0	71,47	+ 3,53	3,88	9,17	— 5,29	— 1,76	10,71	+ 0,50	0,55	— 0,76	— 0,26
XXVIII	11.—13. »	3	40,0 Natr. lact.	37,54	30,63	+ 6,91	2,04	3,93	— 1,89	+ 5,02	12,51	+ 2,30	0,68	— 0,63	+ 1,67
XXIX	14. »	1	—	9,96	10,21	— 0,25	3,52	1,31	+ 2,21	+ 1,96	9,96	— 0,25	3,52	+ 2,21	+ 1,96
XXX	15.—17. »	3	40,0 Natr. lact. 23,4 Ammon. phosph. = 4,96 N.	31,82	30,63	+ 1,19	4,36	3,93	+ 0,43	+ 1,62	10,60	+ 0,39	1,45	+ 0,14	+ 0,54
XXXI	18.—20. »	3		27,58	30,63	— 3,05	0	3,93	— 3,93	— 6,98	9,19	— 1,02	0	— 1,31	— 2,33

P_2O_5-Ausscheidung.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen	In summa: Aus-geschieden	In summa: Normale Aus-scheidung	In summa: Ausscheidung: normaler Ausscheidung		Pro die: Aus-geschieden	Pro die: Normale Aus-scheidung	Pro die: Aus-scheidung: normaler Aus-scheidung	Ausscheidung des ein-genommen P_2O_5 in Procenten
I	4.—10. III.	7	Normal	15,35	15,35	—	—	2,19	2,19	—	
II	11.—13. »	3	10,0 Acidum phosphor = 1,8112 P_2O_5	9,03	6,57	+ 2,46	+ 1,74	3,01	2,19	+ 0,82	96,06 %
III	14.—17. »	4	—	8,04	8,76	— 0,72		2,01	2,19	— 0,18	
IV	18.—19. »	2	10,0 Acidum phosphor = 1,8112 P_2O_5	4,89	4,38	+ 0,51	— 0,33	2,44	2,19	+ 0,25	
V	20.—24. »	5	—	10,11	10,95	— 0,84		2,02	2,19	— 0,17	
VI	25.—26. »	2	10,0 Acid. sulf. dil.	3,42	4,38	— 0,96	— 2,39	1,71	2,19	— 0,48	
VII	27.—5. IV.	10	—	20,47	21,90	— 1,43		2,047	2,19	— 0,143	
VIII	6.—7. »	2	24,0 Natrium phosphat = 4,76 P_2O_5	6,89	4,38	+ 2,51	+ 2,93	3,44	2,19	+ 1,25	61,55 %
IX	8.—10. »	3	—	6,99	6,57	+ 0,42		2,33	2,19	+ 0,14	
X	21.—23. »	3	30,0 Natrium bicarbon.	7,10	6,57	+ 0,53	+ 9,41	2,36	2,19	+ 0,17	
XI	24.—4. V.	11	—	32,97	24,09	+ 8,88		2,997	2,19	+ 0,807	
XII	5.—7. »	3	30,0 Magnes. phosphat 3 basisch = 16,257 P_2O_5	10,77	6,57	+ 4,20	+ 7,31	3,59	2,19	+ 1,40	44,96 %

XIII	8.—11.	»	4	—	11,87	8,76	+ 3,11		2,96	2,19	+ 0,77	
XIV	12.—14.	»	3	19,2 Acid. formic.	8,34	6,57	+ 1,77	+ 4,88	2,78	2,19	+ 0,59	
XV	15.—19.	»	5	—	14,06	10,95	+ 3,11		2,812	2,19	+ 0,622	
XVI	20.—22.	»	3	16,5 Acid. acetic. dil.	8,63	6,57	+ 2,06	+ 0,80	2,87	2,19	+ 0,68	
XVII	23.—28.	»	6	—	11,88	13,14	— 1,26		2,81	2,19	+ 0,62	
XVIII	29.—31.	»	3	19,2 Acid. hydrochl.	9,23	6,57	+ 2,66	+ 5,11	3,07	2,19	+ 0,88	
XIX	1.—6.	VI.	6	—	15,59	13,14	+ 2,45		2,59	2,19	+ 0,40	
XX	7.—9.	»	3	30,0 Calcar. carbon.	6,14	6,57	— 0,43	+ 0,90	2,04	2,19	— 0,15	
XXI	10.—15.	»	6	—	14,47	13,14	+ 1,33		2,41	2,19	+ 0,22	
XXII	16.—18.	»	3	60,0 Calcar. carbon.	5,98	6,57	— 0,59	+ 0,94	1,99	2,19	— 0,20	
XXIII	19.—23.	»	5	—	12,48	10,95	+ 1,53		2,49	2,19	+ 0,30	
XXIV	24.—26.	»	3	30,0 Kal. acetic.	7,02	6,57	+ 0,45	+ 2,61	2,34	2,19	+ 0,15	
XXV	27.—30.	»	4	—	10,92	8,76	+ 2,16		2,73	2,19	+ 0,54	
XXVI	1.—3.	VIII.	3	48,6 Natr. acetic.	7,00	6,57	+ 0,43	+ 2,62	2,33	2,19	+ 0,14	
XXVII	4.—10.	»	7	—	17,54	15,35	+ 2,19		2,50	2,19	+ 0,31	
XXVIII	11.—13.	»	3	40,0 Natr. lact.	8,96	6,57	+ 2,39	+ 2,37	2,98	2,19	+ 0,79	
XXIX	14.	»	1	—	2,17	2,19	— 0,02		2,17	2,19	— 0,02	
XXX	15.—17.	»	3	40,0 Natr. lact. Ammon. phosph. = 12,586 P_2O_5	10,77	6,57	+ 4,20	+ 3,87	3,59	2,19	+ 1,40	30,74 % P_2O_5
XXXI	18.—20.	»	3	—	6,24	6,57	— 0,33		2,08	2,19	— 0,11	

SO_3-Ausscheidung.

Periode	Datum	Zahl der Versuchstage	Eingenommen		In summa: Ausgeschieden	In summa: Normale Ausscheidung	In summa: Ausscheidung : normaler Ausscheidung		Pro die: Ausgeschieden	Pro die: normale Ausscheidung	Pro die: Ausscheidung : normaler Ausscheidung
	16.—20. IV.	5	Normal		9,472	9,472	—	—	1,894	1,894	—
X	21.—23. »	3	Natr. bicarb.	30,0	5,170	5,682	— 0,512	+ 1,961	1,723	»	— 0,171
XI	24. IV.—4. V.	11	—	—	23,307	20,884	+ 2,473		2,118	»	+ 0,224
XII	5.—7. »	3	Magnes. phosphat 3 bas.	30,0	5,920	5,682	+ 0,238	+ 1,472	1,973	»	+ 0,079
XIII	8.—11. »	4	—	—	8,81	7,576	+ 1,234		2,202	»	+ 0,308
XIV	12.—14. »	3	Acid. formic.	19,2	6,357	5,682	+ 0,675	+ 1,753	2,118	»	+ 0,224
XV	15.—19. »	5	—	—	10,55	9,472	+ 1,078		2,11	»	+ 0,216
XVI	20.—22. »	3	Acid. acet. dil.	16,5	6,518	5,682	+ 0,836	+ 2,322	2,172	»	+ 0,278
XV	23.—28. »	6	—	—	12,85	11,364	+ 1,486		2,142	»	+ 0,248
XVI	29.—31. »	3	Acid. hydrochl.	18,2	6,310	5,682	+ 0,623	+ 1,312	2,10	»	+ 0,206
XVII	1.—6. VI.	6	—	—	12,048	11,364	+ 0,684		2,008	»	+ 0,114
XVIII	7.—9. »	3	Calcar carbon	30,0	5,345	5,682	— 0,337	+ 0,078	1,781	»	— 0,113
XIX	10.—15. »	6	—	—	11,779	11,364	+ 0,415		1,963	»	+ 0,069
XX	16.—18. »	3	Calcar carbon	60,0	6,103	5,682	+ 0,421	+ 0,709	2,034	»	+ 0,140
XXI	19.—23. »	5	—	—	9,76	9,472	+ 0,288		1,952	»	+ 0,058
XXII	24.—26. »	3	Kali acetic.	30,0	5,278	5,682	— 0,404	— 0,215	1,759	»	— 0,135
XXIII	27.—30. »	4	—	—	7,765	7,576	+ 0,189		1,941	»	+ 0,047
XXIV	1.—3. VII.	3	Natr. acetic.	48,6	5,591	5,682	— 0,091	— 0,970	1,863	»	— 0,031
XXV	4.—10. »	7	—	—	12,379	13,258	— 0,879		1,768	»	— 0,126
XXVI	11.—13. »	3	Natr. lact.	40,0	5,947	5,682	+ 0,265	— 0,087	1,982	»	+ 0,088
XXVII	14. »	1	—	—	1,542	1,894	— 0,352		1,542	»	— 0,352
XXVIII	15.—17. »	3	Natr. lact. Ammon. phosphat	40,0 23,4	5,049	5,682	— 0,633	— 1,857	1,683	»	— 0,211
XXIX	18.—20. »	3	—	—	4,458	5,682	— 1,224		1,486	»	— 0,408

Nach obiger Versuchsreihe 6 erhielt der Mann zuerst in Periode II auf drei Tage vertheilt in summa 1,8112 P_2O_5, dann nach Periode IV auf zwei Tage vertheilt dieselbe Phosphorsäuremenge.

Es erfordern diese 1,8112 P_2O_5 zur Bildung von saurem, phosphorsaurem Ammon 0,866 NH_3. Wir finden jedoch im Harn nach Periode II nur ein Plus von 0,210 NH_3, welches durch die geringe Ausscheidung nach Periode III auf + 0,1 herabgedrückt wird.

Nach Periode IV kann sämmtliches P_2O_5 durch 1,025 NH_3 gebunden sein. Auffallend ist hier, wie auch in Periode VII nach der Schwefelsäure, die lang anhaltende, nachträgliche NH_3-Secernierung.

In Periode VI steigt der NH_3-Gehalt um 0,578 · 10 g Acid. sulf. dil. würden ungefähr 0,68 NH_3 sättigen.

Die Ausscheidung der P_2O_5 realisirt sich gerade in der umgekehrten Weise. In Periode II und III sind 96,06 % wieder gefunden, während in Periode IV und V ein Minus zu verzeichnen ist.

Der N-Gehalt gleicht sich in Periode II und III zu normal wieder aus, in IV und V ist ein geringes Minus vorhanden, welches sich bei der Schwefelsäure in Periode VI und VII noch etwas vermehrt.

Bei sämmtlichen anderen Säuren ist dagegen eine nicht unwesentliche Steigerung des N zu vermerken.

Essigsäure und Ameisensäure sind ohne Einfluss auf die NH_3-Ausscheidung, Salzsäure ruft in Periode XVIII eine NH_3-Vermehrung um 0,334 hervor, nach dieser Zeit zeigt sich aber eine kleine Abnahme unter normal, die pro die nur 0,067 beträgt, so dass hierdurch die Behauptung Walther's und Schmiedeberg's, dass nicht die gesammte HCl an NH_3 gebunden wird, Bestätigung findet. 4,8 HCl neutralisiren 2,23 NH_3, durch 0,334 NH_3 werden 0,71 HCl gebunden.

Bezüglich der NH_3-Ausscheidung verhalten sich daher beim Menschen die untersuchten Säuren ihren Ammoniumverbindungen ähnlich.

Wir haben nun die weitere Frage zu erörtern:

In welcher Weise wirkt die Zufuhr der Salze von Alkalimetallen und einigen alkalischen Erden auf die Ausscheidung des Ammoniaks?

Die Versuche sind in Versuchsreihe 6 mit aufgeführt.

Hiernach ruft das saure Natriumphosphat nur eine geringe NH_3-Verminderung hervor, das dreibasische Magnesiumphosphat, von dem drei Tage je 10,0 gegeben wurden, war in dieser Beziehung reactionslos. An P_2O_5 wurden vom ersteren 61,55 %, von letzterem 44,96 % wieder erhalten. — Dieser grosse Verlust an P_2O_5 beim Magnesiumphosphat lässt daran denken, dass ein Theil der fehlenden Säure als phosphorsaure Ammoniakmagnesia den Darm verlassen hat.

Ganz anders wirken die Kalium- und Natrium-Verbindungen der organischen Säuren, besonders das Natriumbicarbonat. Durch tägliche Gaben von 10,0 wurde eine schnelle NH_3-Herabsetzung von 0,689 auf 0,274 pro die nach Periode X erzielt, ihm reiht sich dann das mit gleichem Natriumgehalt gegebene Natriumacetat Periode XXVI an. Die dem Natrium des Natriumbicarbonats entsprechende Menge Lactat wirkt auf die NH_3-Ausscheidung etwas schwächer. Durch Natr. citrat per os wurde nach Münzer[1]) ebenfalls eine verminderte NH_3-Ausscheidung erzielt. Amm. citrat erhöhte nicht den NH_3-Gehalt im Harn.

Vom Kaliumacetat wurden leider nur 30,0 in 3 Tagen gegeben, während 30,0 Natriumbicarbonat 35,0 Kaliumacetat entsprochen hätten. Durch diese Verabreichung wurde eine Ammoniakverminderung erreicht, die nur etwa die Hälfte der Ausscheidung betrug, welche durch die Natriumverbindungen der organischen Säuren erreicht war. Der Einfluss der Alkalien lässt sich schon an dem Urin des gleichen Tages beobachten; bedeutend schwächer und langsamer wirkt das Calciumcarbonat, welches nur in kleinen Mengen diffundirt und grösstentheils im Magen und Darm zurückgehalten wird. Denn nach einer Einfuhr von 60 g wurde der NH_3-Gehalt des Harns nicht geringer als von 30,0 g. Die NH_3-Ausscheidung wurde dadurch

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 33 S. 187 u. 186.

in beiden Perioden XX und XXII pro die um 0,141 resp. 0,151 erniedrigt. Dieses gleiche Verhalten der grossen und kleinen Gaben von Calciumcarbonat steht in Congruenz mit den von O. Vierordt[1]) erhobenen Befunden, dass die Harnkalkmengen sehr gering sind und auch bei starker Kalkzufuhr eine gewisse Grenze nicht überschreiten. Eine Verminderung der NH_3-Ausscheidung durch Kalkhydrat erwähnen Abel und Muirhead[2]).

Der N-Gehalt im Harn erhöht sich mehr oder weniger nach Zufuhr fast sämmtlicher Salze. Weiterhin haben die Alkalimetalle der organischen Säuren eine Vermehrung der P_2O_5-Ausscheidung zur Folge.

Hallervorden ist der Meinung, dass das im Körper stets reichlich vorhandene NH_3 den Zweck habe, in den Organismus eingeführte oder in ihm entstehende Säuren zu neutralisiren, und dass auf diese Weise die NH_3-Ausscheidung zu Stande komme.

Wir haben schon oben ausgeführt, dass diese Anschauung um deswillen nicht richtig ist, weil die eingeführten Ammoniumsalze zum grössten Theil in ihre einzelnen Componenten zerlegt werden. Gewiss führt die Einführung von Säuren in den Körper zur vermehrten Ausscheidung von NH_3. Aber der Zusammenhang beider Erscheinungen ist kein directer. Es müsste sonst auch die ausgeschiedene NH_3-Menge der Säureeinfuhr entsprechen.

Dieses ist nach unseren Untersuchungen nicht der Fall, denn von der eingeführten Salzsäure wurden von 4,8 HCl nur ein kleiner Theil, 0,71, gebunden.

Nach Hallervorden werden von zweimal 2,81 HCl = 5,62 etwa die Hälfte, 2,76, durch 1,286 NH_3 gebunden. Ebenso wird nach Versuchsreihe 6 Periode II durch P_2O_5 nur eine geringe NH_3-Vermehrung constatirt, während nach Periode IV und VI der über normal ausgeschiedene NH_3-Gehalt das Bindungsvermögen der P_2O_5 und SO_3 übersteigt.

Ferner macht von Schröder darauf aufmerksam, dass es nicht gelungen ist, bei Diabetes den hohen NH_3-Gehalt von 5,96 pro die durch 35,0 und 40,0 Natriumbicarbonat zu verändern.

---

1) XII. Congress für innere Medicin, Wiesbaden 1893.
2) Archiv f. experim. Path. u Pharmak. Bd. 31.

Wir erreichten durch Natriumbicarbonat, Versuchsreihe 6 Periode X, eine NH_3-Verminderung pro die um 0,415, bei einem Patienten F., welcher die doppelte Menge Bicarbonat erhielt, eine solche von 0,532. Durch letzteren Fall ist die Angabe früherer Forscher bestätigt, dass durch grosse Gaben von kohlensauren Alkalien das NH_3 nicht ganz zum Verschwinden gebracht werden kann.

Das doppelt-kohlensaure Natrium ist daher in seiner Wirkung auf die NH_3-Ausscheidung den Natriumsalzen der organischen Säuren etwa gleich.

Der Versuch, die Wirkungen des Natriumlactats von dem Vormittags von 6—12 Uhr 13,3 gegeben wurden, durch die Nachmittags von 12—6 Uhr erfolgte Einführung von 7,8 Ammoniumphosphat aufzuheben, gelang nicht vollkommen.

Die Berechnung geschah nach der Gleichung

$$2\left[C_2H_4\begin{cases}OH\\COONa\end{cases}\right] + (NH_4)^2\,HPO_4 = Na_2HPO_4 + 2\left[C_2H_4\begin{cases}OH\\COONH_4\end{cases}\right]$$

Es hat das Natriumlactat jedenfalls schon gewirkt, als das Ammoniumphosphat dem Organismus zugeführt wurde.

Im Verlauf dieser Arbeit stellten wir uns die weitere Frage:

In welcher Form kreist das in den Körper eingeführte oder in ihm gebildete Ammoniak?

Durch die Incongruenz in der Ausscheidung der Componenten eingeführter Ammoniumsalze ist schon bewiesen, dass im Organismus diese Verbindungen zum grossen Theile auseinandergerissen werden.

Es ist bekannt, dass Nitrate, Sulfate, Carbonate der Alkalimetalle durch schwaches Glühen mit Chlorammon in Chloride übergehen.

Dieser Vorgang spielt sich für das kohlensaure und essigsaure Natrium auch schon bei gewöhnlicher Temperatur ab, denn beim Vermischen von Chlorammon oder Ammoniumphosphat mit Natriumcarbonat oder Bicarbonat wird kohlensaures Ammonium gebildet: ebenso kann die Umsetzung des Chlor-

ammons mit essigsaurem Natrium durch die charakteristischen Chlornatriumkrystalle leicht bewiesen werden. Derselben Umsetzung werden auch andere fettsaure Natrium- resp. Kaliumverbindungen, die durch Pflanzenkost in den Körper gelangen, folgen.

Nun ist das Blut in der Norm zweifellos eine alkalische Flüssigkeit. Jedenfalls reichen die im Blutserum präformirt enthaltenen anorganischen Säuren nicht, alle Basen zu sättigen und weiterhin weisen die Arbeiten von Kossel, Zuntz, Setschenow, Gaule darauf hin, dass sowohl Natriumcarbonat als Natriumbicarbonat im Serum enthalten sind. Es liegt deshalb der Gedanke nahe, dass, soweit überschüssiges Alkali vorhanden ist, direct nach der Resorption die Umsetzung der Ammoniumsalze statthat. Nach dieser Anschauung müssen salzsaures, phosphorsaures Ammonium zu einem mehr oder weniger grossen Theile in die entsprechenden Natron- oder Kalisalze übergeführt werden, während das Ammoniak mit Kohlensäure oder mit organischen Säuren Bindungen eingeht. Die Ueberführung dieser Ammoniumverbindungen in Harnstoff begegnet keinen Schwierigkeiten, während die an anorganische Säuren im Körper gebundenen Alkalien entweder ausgeschieden oder anderweitig verwendet werden.

Werden nun an Stelle von anorganischen Ammoniumsalzen anorganische Säuren zugefügt, so wird zunächst alles verfügbare Alkali diese sättigen. Erst wenn Natrium und Kalium nicht mehr zur Verfügung stehen, kann von einer Bindung der Säure durch NH_3 die Rede sein. Ob letzterer Fall bei unseren Versuchen überhaupt eintritt, ist zweifelhaft.

Man kann die Vermehrung der NH_3-Ausscheidung, welche nach Zufuhr von anorganischen Säuren stattfindet, auch darauf zurückführen, dass die Alkaliberaubung des Blutes zu einer verminderten Oxydation im Körper und zu einer dadurch bedingten mangelhaften Umbildung des NH_3 in Harnstoff führt.

Diese Anschauung würde ihr Analogon in der vermehrten NH_3-Ausscheidung bei Leberkrankheiten haben und in Minkowski's[1]) Versuchsergebnissen bei Exstirpation der Leber, bei

1) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1886 Bd. 21 S. 41.

welchen an Stelle von Harnsäure Ammoniak an Milchsäure gebunden im Harn erschien. In diesem Sinne lässt sich auch die Thatsache verwerthen, dass bei einer Ueberschwemmung des Thierkörpers mit schwefelsaurem Ammonium die Ammoniakausscheidung um etwa 50% die Einnahme übertraf und von der gesammten N-Ausscheidung 34,6% auf NH_3 entfiel. Es hatte somit die Bildung der normalen Harnstoffmenge eine wesentliche Beeinträchtigung erlitten. Vielleicht werden weitere Versuchsreihen auch diese Fragen zu klären vermögen.

Kehren wir nun zu unserer Frage zurück: In welcher Form kreist das in den Körper eingeführte oder in ihm gebildete Ammoniak?

In der vorhin angegebenen Weise kann das Ammoniak, soweit der Natriumcarbonatgehalt des Blutes reicht, resp. durch die mit der Nahrung eingeführten organischen Alkalisalze in eine Verbindung der organischen Säuren übergeführt werden.

Von diesen Bindungen ist die kohlensaure zweifellos die giftigste, während die fettsauren Ammoniumsalze, weiterhin das citronensaure und milchsaure Ammonium wenig toxische Eigenschaften haben. Auch Marfori[1]) fand, dass Hunde milch- und weinsaures Ammonium in mehr als doppelter Dosis vertragen als kohlensaures. Dass ein Theil des Ammoniaks an Fettsäuren gebunden im Körper kreist, ist nicht undenkbar, da Rumpf bei schweren Fällen von Diabetes neben der beträchtlichen NH_3-Ausfuhr auch eine beträchtliche Vermehrung der Fettsäuren im Harn fand. An Milchsäure gebundenes Ammonium fand Minkowski bei seinen Versuchen. Vielleicht erklärt sich auch auf ähnliche Weise die Milchsäureausscheidung, welche neben der NH_3-Vermehrung bei manchen (nicht allen) Fällen von acuter gelber Leberatrophie auftritt.

Die Ueberführung dieser organischen Ammoniaksalze in Harnstoff kann nun nach von Schröder's Untersuchungen in der normalen Leber nicht zweifelhaft sein, wenn diese dem Blute zugesetzt werden.

---

1) Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. 33.

Es frägt sich nun, ob sie im Blute als solche auch weiter bestehen bleiben. Nun machen es die obigen Ausführungen und Untersuchungen wahrscheinlich, dass, soweit überschüssiges Alkali des Blutes vorhanden ist, eine Umsetzung in kohlensaures Ammonium statt hat. Es wird also, von pathologischen Fällen abgesehen, stets eine beträchtliche Menge dieses entstehen müssen. Die Annahme, dass kohlensaures Ammonium als solches im Blute kreist, ist aber wegen der toxischen Eigenschaften desselben wenig wahrscheinlich, ebenso wenig als die Existenz der Carbaminsäure, welche nach Pick[1]), sowie nach Hahn, Massen, Nencki und Pawlow[2]) bei Injection in das Blut schwere toxische Erscheinungen im Gefolge hat. Die Anwesenheit von kohlensaurem Ammonium im Blute ist auch deshalb nicht wahrscheinlich, weil durch Böhm und Lange und W. Salomon nachgewiesen ist, dass das im Blute existirende oder ihm zugesetzte Ammoniak durch den Wasserstoffstrom nicht wieder ausgetrieben werden kann. Es liegt deshalb nahe, anzunehmen, dass eine anderweitige Bindung des kohlensauren Ammoniums stattfindet. Als solche könnte man ein Ammoniumalbuminat in's Auge fassen.

Dieser Körper wird sich durch Einwirkung des Ammoniumcarbonats auf Eiweiss oder durch directe Umsetzung des im Blute eventuell kreisenden Natriumalbuminats mit dem betreffenden Ammoniumsalze bilden können nach folgenden Gleichungen:

$$\text{Na Album.} + CO_3HNH_4 = NH_4\text{ Album.} + CO_3HNa$$

$$\text{Na Album.} + NH_4Cl = NH_4\text{ Album} + NaCl.$$

Aus diesem Ammoniumalbuminat, welches als leicht lösliche, weniger giftige Verbindung längere Zeit in der Blutbahn ungehindert circuliren und so die Ammoniakausscheidung auf mehrere Tage verschleppen könnte, würde dann durch directe Oxydation in der Leber Harnstoff leicht entstehen.

Hat doch auch Hofmeister[3]) aus Eieralbumin bei Gegenwart von Ammoniak und Ammonsulfat durch Kaliumpermanganat

1) Archiv f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. 32.

2) Ebenda.

3) Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1896 Bd. 37 Heft 6.

viel Harnstoff erhalten, und ist es auch uns gelungen, durch Oxydation des Caseïn-Ammoniaks Harnstoff zu bilden.

Es ist daher auch erklärlich, dass das stark giftige Ammoniumcarbonat im Organismus schnell und vollkommen verschwindet, da nach obiger Gleichung durch das gebildete Natriumbicarbonat in Folge der vermehrten Alkalescenz des Blutes die Oxydation in der Leber bedeutend unterstützt wird.

Dieses ist beim Ammoniumcitrat nicht so der Fall, von dem wir nach Versuchsreihe 5 Periode VII 23,88% NH_3 im Harn wiederfanden. Das in diesem Falle erhaltene citronensaure Natrium scheint die Alkalescenz vor seiner Verbrennung in Natriumcarbonat resp. Bicarbonat etwas abzuschwächen.

Die Existenz des Ammoniumalbuminats im Blute ist um so wahrscheinlicher, als eine gewisse Analogie mit einem Eiweisskörper, dem Caseïn-Ammoniak (Eucasin der Firma Mayert & Ebers in Grünau) vorhanden ist. Dieses Eucasin wird erhalten durch Ueberleiten von NH_3 über Caseïn. Das Präparat ist im Wasser theilweise leicht löslich, reagirt wahrscheinlich in Folge von NH_3 Verlust nicht alkalisch. In dieser Form scheint das NH_3 in ziemlich fester Bindung zu sein, weil nach 2½ stündigem Durchleiten eines kräftigen Wasserstoffstromes bei Bluttemperatur freies NH_3 nicht nachweisbar war. Ein gleicher Befund wurde von Schiffer, Salkowski, Böhm & Lange und W. Salomon erhoben, welche das im Blute vorhandene oder ihm zugeführte NH_3 ebenfalls nicht durch einen Wasserstoffstrom entfernen konnten und demgemäss auf eine festere Bindung schlossen. Ebenso wird beim Kochen des Eucasins wenig oder gar kein NH_3 ausgetrieben, während die organischen und anorganischen Ammoniumsalze sofort reichlich NH_3 verlieren. Mit Natriumcarbonat oder Kalkmilch tritt diese Reaction schon in der Kälte ein. Natriumbicarbonat wirkt bedeutend schwächer. Es lässt sich daher aus diesem Eucasin das NH_3 nach Schloesing wahrscheinlich wieder quantitativ erhalten. Hier wäre wieder ein Anhaltspunkt für die Existenz des Ammoniumalbuminats, da nach W. Salomon das dem Blute zugeführte NH_3 quantitativ sich bestimmen lässt.

Kohlensäure, Chlornatrium, Chlorammonium, Dinatriumphosphat, Natriumcarbonat, Ammoniumcarbonat rufen in der Lösung des Caseïn-Ammoniums keine Fällungen hervor, wohl aber Essigsäure, die im Ueberschuss das Caseïn leicht löst; Chlornatrium ist dem Lösungsvermögen dieser Säure sehr hinderlich.

Für eine festere Bindung des Ammoniaks im Blute spricht jedenfalls auch der Umstand, dass die reichliche Abgabe von CO_2 in der Lunge kein Ammoniak in die Exspirationsluft austreten lässt, wie das durch eingehende Versuche von Schiffer und Salkowski nachgewiesen ist.

Vielleicht kommen dieser festen Ammoniakverbindung, die wir als eine Eiweissverbindung anzusehen geneigt sind, noch weitgehende Funktionen zu. Die Untersuchungen von Nencki, Pawlow und Zaleski,[1]) welche bei fleischgefütterten Hunden im Blute der Vena portarum 3 bis 4mal so viel NH_3 fanden, als im übrigen Blute, legen die Frage nahe, ob die Umwandlung der Peptone in Eiweisskörper nicht unter Beihülfe von Ammoniakverbindungen erfolgt.

Zum Schluss möge es uns gestattet sein, hier die Resultate kurz zu rekapituliren:

1. Die in dem menschlichen und thierischen Körper eingeführten organischen Ammonsalze werden in nicht zu grossen Gaben oxydirt und erhöhen die Ammoniakausscheidung nicht. Eine Vermehrung der flüchtigen Säuren konnte nach den Versuchsreihen I u. II nur beim Ammoniumformiat wahrgenommen werden.

2. Von den in den Körper eingeführten anorganischen Ammonsalzen scheidet das Chlorammon am meisten NH_3 aus, ihm reiht sich das Sulfat, dann das Phosphat an.

3. Die Ausscheidung des nicht zu Harnstoff oxydirten Ammoniaks erfolgt keineswegs gleichzeitig und kongruent mit dem Säurecomponenten, die Auscheidung des Säurecomponenten erfolgt meist viel schneller und in weitgrösserer Menge.

Eine Ueberschwemmung des Thierkörpers mit anorganischen Ammoniumverbindungen rief eine Ausscheidung von NH_3 hervor,

1) Archiv des sciences biol. de St. Petersburg, Bd. 4 S. 2.

welche die Einfuhr übertraf. Gleichzeitig erfuhr die normale Harnstoffbildung eine Herabsetzung.

4. Die Versuchsergebnisse bei Kranken stimmten nicht völlig mit denjenigen bei Gesunden überein. Doch sind weitere Vergleiche erwünscht, ehe ein sicheres Urtheil abgegeben werden kann.

5. Im Allgemeinen wird das kohlensaure Ammoniak am leichtesten oxydirt. Von den organischen Bindungen stehen das ameisensaure und essigsaure dem kohlensauren nahe, während das citronensaure bei beträchtlicher subcutaner Einführung eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung um 25% der Einfuhr zur Folge hatte.

6. Die freien organischen und anorganischen Säuren verhalten sich bezüglich der Ammoniakausscheidung ihren Ammoniumverbindungen ähnlich.

7. Saures, phosphorsaures Natrium und Calciumcarbonat rufen nur eine geringe NH_3 Verminderung hervor; dreibasisches Magnesiumphosphat ist der Ammoniakausscheidung gegenüber indifferent.

8. Die Alkaliverbindungen der organischen Säuren bedingen eine bedeutende Verminderung der Ammoniakausscheidung.

9. Die anorganischen Ammonverbindungen erleiden bei genügender Alkalescenz des Blutes eine Umsetzung in organische. Als Ammoncarbonat können sie jedoch der stark toxischen Eigenschaften wegen im Blute nicht kreisen.

10. Es muss demgemäss eine ungiftige Ammoniakverbindung im Blute entstehen. Aus mannigfachen, oben ausgeführten Gründen halten wir es für wahrscheinlich, dass diese Bindung ein Ammoniumalbuminat ist.

—

Ueber den Verlauf der centripetalen Sehfasern des Menschen bis zur Rinde des Hinterhauptlappens nebst Bericht über einen weiteren Fall von beidseitiger homonymer cerebraler Halbblindheit mit erhaltenem Gesichtsfeldrest auf beiden Augen.

Von
Professor Dr. **M. Knies**
in Freiburg i. Br.

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

Die schon so oft behandelte Frage über den Verlauf der centripetalen Sehfasern des Menschen ist immer noch nicht endgiltig entschieden. Immer noch steht der überwiegenden Mehrzahl der Forscher, die eine theilweise Kreuzung im Chiasma behaupten, eine Minderheit gegenüber, die mit der grössten Bestimmtheit die totale Kreuzung auch beim Menschen vertritt. Gerade der Verlauf beim Menschen aber ist für den Arzt und Physiologen weitaus am Wichtigsten. Die Ergebnisse beim Thiere, und sei dies auch noch so menschenähnlich, kommen immer erst in zweiter Linie und sind oft nur mit grosser Vorsicht für die Verhältnisse beim Menschen zu verwerthen. Denn sowohl im Verlauf der Faserung als auch in der Function der einzelnen Abschnitte des centralen Nervensystems, und zwar ganz speciell im Bereiche des Sehorgans, lassen sich bei den einzelnen Thierklassen und Gattungen wichtige Unterschiede nachweisen, obschon andrerseits auch wieder zahlreiche und weitgehende Analogien vorhanden sind.

Zudem fällt beim Thierversuche die Functionsprüfung weg in der technisch verfeinerten Art und Weise, wie sie beim Menschen klinisch möglich ist; schon daraus ergiebt sich, dass nur im Groben für den Menschen zu verwerthende Ergebnisse erreicht werden können.

Da das Experiment beim Menschen grösstentheils wegfällt, so ist es durch möglichst genaue klinische Beobachtung zu ersetzen, gegebenenfalls durch möglichst exacte anatomische Untersuchung zu vervollständigen.

Man sollte meinen, dass dies verhältnissmässig einfach sei; es kommt aber Verschiedenes zusammen, um die Beurtheilung zu erschweren:

1. hat nur der klinische Befund »unmittelbar vor dem Tode« völlige Beweiskraft, und dieser ist in vielen Fällen nicht mehr erhältlich. Fehlt derselbe, so werden wir oft in der Lage sein, zur Erklärung des Befundes Dinge als richtig anzunehmen, die gerade erst durch den Befund bewiesen werden sollen;

2. stören sehr die sogenannten »Fernwirkungen«, die auf weiteste Entfernung ausgelöst werden können, oft von Stellen aus, deren Läsion oder Zerstörung an und für sich gar keine bis jetzt nachweisbaren Symptome macht. Progressive Processe sind deshalb sehr häufig gar nicht zu verwerthen, und nur die lange Zeit nach Ablauf aller Reaction zurückbleibenden Ausfallsymptome haben Beweiskraft. Ein guter, wenn nicht der grösste Theil alles dessen, was als »vicariirendes Eintreten« anderer Hirntheile beschrieben wird, beruht lediglich auf Nachlass der Fernwirkungen.

Diese zwei Umstände bewirken, dass viele sonst klinisch und anatomisch gut beobachtete Fälle nur sehr vorsichtig zu verwerthen sind. Dazu kommen noch die subjectiven Unterschiede bei den einzelnen Individuen, die zuweilen nicht unbedeutend sind, und deren Maass erst noch mühsam zu umgrenzen ist.

So ist es denn nicht zu verwundern, dass schon im Chiasma das bestrittene Gebiet anfängt.

Darin sind wohl Alle einig, dass die aus den grossen Ganglienzellen der Ganglienzellenschicht der Netzhaut (sogenanntes ganglion optici) entspringenden Axencylinder — die *centrifugalen* Sehnervenfasern lassen wir einstweilen aus dem Spiel — sich auf der Papille sammeln und in *der* Art zum Chiasma verlaufen, dass die von der *äusseren* Netzhauthälfte entstammenden Fasern anfangs in einem obern und untern Bündel, dann sich vereinigend im wesentlichen *lateral*, die von der *inneren* Netzhauthälfte stammenden wesentlich *medial* gelegen sind. Die Fasern aus der Macula lutea bilden anfangs ein keilförmiges Bündel aussen auf der Sehnervenpapille und rücken, etwa von der Stelle an, wo die vasa centralia in den Sehnerven eintreten, allmählich in die Mitte des letzteren, so dass sie gegen das hintere Ende der Orbita central zu liegen kommen. So ist der Verlauf auch im grossen Ganzen bis zum Chiasma; aber schon bis dahin finden sich **subjective** *Verschiedenheiten* insoferne, als die Stelle, wo die Maculafasern genau central zu liegen kommen, bald weiter vorn, bald weiter hinten gelegen ist, und als die Lage der anderen Bündel bald mehr nach oben, bald mehr nach unten verschoben, ja sogar fast umgekehrt sein kann (*Schmidt-Rimpler*). Im Allgemeinen liegen beim Eintritt in's Chiasma die äusseren Bündel lateral, die zahlreicheren inneren Bündel medial.

Die grosse Mehrzahl der Schriftsteller nimmt nun an, dass beim Menschen im Chiasma das *äussere* Bündel *ungekreuzt* zum *gleichseitigen* Tractus opticus ziehe, das erheblich stärkere *innere* Bündel dagegen mit dem vom anderen Auge kommenden sich *kreuze* und zum Tractus opticus der *anderen* Seite begebe.

Es ist in letzter Zeit unter den Ophthalmologen nur *Michel* und mehrere seiner Schüler, die mit grösster Bestimmtheit auf Grund von anatomischen Präparaten die *totale* Kreuzung sämmtlicher Sehnervenfasern auch beim Menschen verfechten. Dazu kam in allerjüngster Zeit *Kölliker*, der wesentlich vom rein anatomischen Standpunkte für die vollständige Kreuzung eintrat. Von der andern Seite wird aber, *ebenfalls* auf

Grund von Präparaten, und mit ebenso grosser Bestimmtheit die nur theilweise Kreuzung behauptet. Ich nenne z. B. aus allerjüngster Zeit noch Bernheimer (Wien. Klin. Woch. 1896, Nr. 34) und Jacobsohn (Neurolog. Centralblatt 1896, Nr. 18). Zu letzterer Ansicht, der die überwältigende Mehrzahl der Forscher huldigt, muss auch ich mich bekennen, indem auch ich mich in mehreren Fällen mit grösster Sicherheit vom Vorhandensein ungekreuzter Sehnervenfasern überzeugen konnte.

Es ist kaum anzunehmen, dass die »subjectiven« Verschiedenheiten bei einzelnen Individuen des genus »homo sapiens« soweit gehen, dass wirklich bei einigen totale, bei andern nur theilweise Kreuzung stattfinde. Dies wird auch von keiner Seite angenommen; beide behaupten für ihre Beobachtungen durchschlagende Geltung für alle Menschen. Also kann nur eine Ansicht richtig sein.

Man sollte glauben, dass über eine solche Sache unter exact arbeitenden und untersuchenden Forschern ein Zwiespalt unmöglich wäre, denn die Fälle sind gerade nicht selten, und auch das Experiment (Vernichtung eines Auges) ist verhältnissmässig einfach.

Für den Menschen handelt es sich im Wesentlichen um den Befund nach Entfernung eines Auges oder nach länger dauernder einseitiger Blindheit mit Zertrennung oder Zerstörung eines Sehnerven, d. h. um die Untersuchung der nach bekanntem Gesetze danach eintretenden secundären Entartung im Chiasma und Tractus, erst in zweiter Linie um die Untersuchung des normalen Chiasma. Die Untersuchung wird dadurch erschwert, dass die Fasern meist nicht in der gleichen Horizontalebene verlaufen oder doch nicht in ihrem ganzen Verlauf in die Schnittebene fallen. Ich entsinne mich eines Präparates, wo das laterale Drittel des Sehnerven ungemischt und von den übrigen Faserungen im Chiasma durch einen spaltartigen Zwischenraum getrennt direct zum gleichseitigen Tractus opticus verlief; allerdings war dies nur auf der einen Seite sichtbar. In solchen Fällen ist an dem Vorhandensein einer nur theilweisen Kreuzung im Chiasma gar kein Zweifel möglich. (In

einem Fall von Ganser verlief das ungekreuzte Bündel sogar als gesonderter Strang vom äusseren Kniehöcker zum gleichseitigen Sehnerven.) Wir bekommen dann ein Schema für den

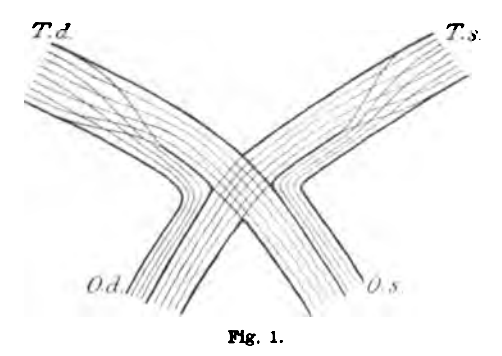


Fig. 1.

ungefähren Faserverlauf, wie es Fig. 1 gibt. Der Verlauf der Maculafasern ist hierbei nicht besonders berücksichtigt.

Dieses Schema bildet aber anscheinend nicht die Regel. Ich habe mich schon vor längerer Zeit in einem Falle von Verlust eines Auges überzeugt, dass der Faserverlauf im Chiasma

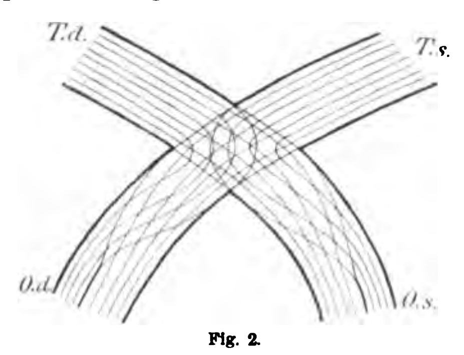


Fig. 2.

so war, wie es Fig. 2 wiedergibt. Aeussere ungekreuzte und innere gekreuzte Bündel durchflochten sich **schon vor** dem Eintritt in's Chiasma derart, dass geschlossene Bündel der einen oder anderen Art nirgends mehr nachweisbar waren. Der gleichseitige Tractus war dünner, weil ja das gekreuzte Bündel das erheblich grössere ist, aber in beiden Tractus waren überall intacte Fasern nachzuweisen. In diesem Falle war der Faserverlauf überhaupt sehr schwierig zu verfolgen, und es hatte ganz

den Anschein, als ob alle Fasern gekreuzt verliefen; aber wo sollten denn die Fasern im gleichseitigen Tractus herkommen? (Vergl. auch Henschen, Beiträge zur Pathologie des Gehirns, Upsala 1892, Band 2, Seite 235 ff.)

Die centrifugalen Sehnervenfasern sind bekanntlich nahezu oder ganz ebenso zahlreich, wie die centripetalen und kreuzen sich, wenn auch nicht sämmtlich, so doch sicher zum grössten Theile. Die centripetalen Sehnervenfasern kreuzen sich ebenfalls etwa zu zwei Drittel, so dass auf die ungekreuzten Fasern ungefähr ein Sechstel der Sehnervenfasern zu rechnen wäre, die zudem nirgends mehr geschlossen verlaufen. Sind deshalb beide Sehnerven einschliesslich Chiasma normal oder sind nur die centripetalen Sehfasern entartet und verlaufen dieselben in der Art, wie sie Fig. 2 angibt, so kann sehr leicht der Anschein vorhanden sein, als ob im Chiasma eine Kreuzung sämmtlicher Sehnervenfasern stattfinde. Möglicherweise handelt es sich bei den Präparaten, die zu Gunsten der totalen Kreuzung in's Feld geführt werden, um solche Fälle.

Wenn wir vorurtheilslos das bis jetzt über den Faserverlauf im Chiasma Veröffentlichte übersehen, so können wir nur sagen, dass in einer grösseren Anzahl von Fällen der Nachweis ungekreuzt verlaufender Fasern erbracht wurde, dass aber in einer Anzahl anderer dieser directe Nachweis nicht gelungen ist.

Wie leicht einzusehen, handelt es sich bei dem Faserverlauf in Fig. 1 und 2 keineswegs um principielle Unterschiede; bei beiden ist eine Mischung der gekreuzten und ungekreuzten Fasern in den proximalen Abschnitten des Tractus opticus das Ergebniss. Der einzige Unterschied ist der, dass Verflechtungen der Sehnervenfaserbündel das einemal erst hinter, das anderemal schon vor dem Chiasma stattfinden. Am häufigsten werden wohl die Verhältnisse zwischen diesen beiden Extremen in der Mitte liegen. Derartige subjective Unterschiede im Faserverlauf sind aber im Bereich des Nervensystems durchaus nichts seltenes. Sie können wohl auch bis zu einem gewissen Grade erblich, und dann die eine Verlaufsart in einer Gegend vielleicht häufig, in einer anderen, z. B. in Würzburg, selten sein, wodurch

sich manche widersprechende Befunde erklären liessen. Doch würde weiteres Verfolgen solcher Möglichkeiten allzuleicht in's uferlose führen. Ich bin nur deshalb darauf eingegangen, weil es möglicherweise erklärt, auf welche Weise so genaue Beobachter, wie Michel und jetzt auch Kölliker, trotz Vorhandenseins nur theilweiser Kreuzung, immer noch an der totalen Kreuzung im Chiasma festhalten können. Henschen (a. a. O. Seite 235) fällt über dieselben ein viel strengeres Urtheil.

Alle unsere klinischen Erfahrungen beim Menschen sprechen für die partielle Kreuzung im Chiasma. Die Anhänger der totalen mussten desshalb annehmen, dass proximal vom Chiasma nochmals eine Kreuzung stattfinde, deren Vorhandensein indessen rein problematisch ist und anatomisch nirgends erwiesen werden kann. Den schönsten klinisch-anatomischen Beweis aber für die partielle Kreuzung bringt der berühmte Fall von Weir-Mitchell, in welchem das Chiasma in sagittaler Richtung vollständig durchtrennt war, trotzdem aber von beiden äusseren Netzhauthälften noch Lichtempfindungen zur Hirnrinde geleitet wurden.

Die Maculafasern lassen sich gelegentlich, nicht immer, durch's Chiasma bis in die Tractus optici verfolgen, woselbst sie wie im hinteren Abschnitt des Sehnerven im wesentlichen central zu liegen pflegen. Es handelte sich meistens um die Befunde bei (fast immer doppelseitiger!) axialer Neuritis des Sehnerven, klinisch als »Intoxicationsamblyopie« bezeichnet. Auch für die Maculafasern ist theilweise Kreuzung nachgewiesen. Die Lage der übrigen Nervenbündel im Chiasma scheint verschieden zu sein. Im Anfangstheil des Chiasma werden sie öfter noch getrennt sein (die gekreuzten innen unten oder »ventromedial«), weiter centripetal bis zum Eintritt in die Opticusganglien sind sie aber derartig gemischt, dass nicht mehr von gekreuzt und ungekreuzt, sondern nur von unten und oben (in der gegenüberliegenden Gesichtsfeldhälfte) die Rede sein kann. Dagegen mögen hier die den Lichtreflex der Pupille vermittelnden Fasern als geschlossenes Bündel auftreten (Henschen a. a. O. Seite 247), da sie später einen anderen Weg nehmen, als die

rein »optischen«. Nach Henschen sollen auch noch beim Eintritt in das Corpus geniculatum externum die gekreuzten und ungekreuzten Fasern in getrennten Bündeln verlaufen. Weitere Untersuchungen müssen hier die Entscheidung bringen.

Innerhalb der primären Opticusganglien: äusserer Kniehöcker, Pulvinar und vorderer Vierhügel, lösen sich die centripetalen Tractusfasern in Nervenfilz (Neuropilem) auf. Andere Tractusfasern, die die primären Opticusganglien nur tangiren oder durchsetzen, oder die zum hinteren Vierhügel (Bernheimer) oder zum Rückenmark (Stilling) verlaufen, sollen weiterhin unberücksichtigt bleiben. Auch die zum vordern Vierhügel gehenden beschäftigen uns nur nebenher. Sie wirken nicht optisch, sondern reflectorisch-oculomotorisch; denn Zerstörung des vorderen Vierhügels macht keine Sehstörung, trotzdem dass derselbe auch der Ursprungsort der centrifugalen Sehnervenfasern ist. Auch Zerstörung des Pulvinar thalami optici scheint nicht nothwendig homonyme Halbblindheit zu machen (Zacher, Arch. für Psych., Band 22, Fall 2), so dass der äussere Kniehöcker das eigentliche primäre Sehganglion zu sein scheint.

Es ist schon lange bekannt, dass von den primären Opticusganglien aus eine Faserung durch das hintere Drittel des hinteren Schenkels der sogenannten inneren Kapsel zur Rinde des Hinterhauptslappens sich verfolgen lässt, sog. Gratiolet'sche Sehfaserung. Aber erst Monakow hat mit Sicherheit nachgewiesen, dass bei Zerstörung der Occipitalrinde die Ganglienzellen der primären Opticusganglien zu Grunde gehen, deren Axencylinder demnach in der Gratiolet'schen Sehfaserung verlaufen. Diesen anatomischen Befunden entspricht auch die klinische Erfahrung: Zerstörung der Occipitalrinde, resp. der Gratiolet'schen Sehfaserung, macht ausnahmslos gekreuzte homonyme Halbblindheit, d. h. Ausfall der gegenüberliegenden Gesichtsfeldhälften beider Augen, in reinen Fällen mit dem Zeichen der centralen (corticalen) Sehstörung: Ausbleiben sichtbarer atrophischer Veränderungen am Sehnerven auch nach langem Bestehen und Erhaltenbleiben der unwillkürlichen Reflexe, speciell der Pupillenverengerung auf Lichteinfall

trotz aufgehobenen Sehvermögens. Schon sehr bald aber entstand Uneinigkeit darüber, wie gross oder wie klein der Bezirk der Hirnrinde sei, dessen Zerstörung homonyme Halbblindheit hervorrufe. Während Anfangs dieser Bezirk ganz allgemein ziemlich weit genommen, sogar auf Schläfen- und Scheitellappen ausgedehnt wurde, beschränkt er sich nach Henschen, der die umfangreichsten zusammenhängenden Untersuchungen über dieses Thema ausgeführt hat, auf vordere und hintere Lippe der fissura calcarina, woselbst seiner Meinung nach die Sehfasern ausschliesslich endigen. In allerneuester Zeit macht sich übrigens wieder die Tendenz geltend, dieses Gebiet zu erweitern.

Schon jetzt möchte ich mit Henschen hervorheben, dass Fehlen einer Sehstörung bei Zerstörung eines bestimmten Rindenbezirks viel mehr beweist, als Vorhandensein einer solchen, da es sich ja in letzterem Falle immer um eine Fernwirkung handeln kann. Wenn deshalb Zerstörung einer bestimmten Rindenstelle das einemal homonyme Halbblindheit macht, das andere mal nicht, so hat im ersteren Falle nur eine Fernwirkung bestanden. Eine solche kann erfahrungsgemäss recht lange Zeit fortbestehen. Allein schon diese Betrachtung veranlasst mich, Henschen's Ansicht zuzustimmen von der engen Umgrenzung desjenigen Theiles der Occipitalrinde, dessen Zerstörung ohne Fernwirkung homonyme gekreuzte Halbblindheit verursacht. Die genauere Localisirung dieses Bezirkes mag immerhin noch kleine Aenderungen erfahren.

Für eine verhältnissmässig enge Umgrenzung des cerebralen Sehbezirkes spricht auch folgender Fall, den ich — bis jetzt allerdings nur klinisch — vor kurzem beobachtete.

Herr J. M., 64 Jahre alt, Müller und Bäcker, kam am 18. April dieses Jahres in meine Sprechstunde. Er hatte zuerst vor drei Jahren nach dem Essen plötzlich »Zwitzern« vor den Augen und Sehstörung, angeblich des rechten Auges, bemerkt. Worin dieselbe eigentlich bestand, kann er nicht genauer angeben, doch theilt er spontan mit, es sei ihm aufgefallen, dass er so oft nach rechts hin an fremde Leute angerannt sei.

Vor 4 Wochen habe er morgens beim Erwachen bemerkt, dass er die Gegenstände im Zimmer nicht mehr finde. Zugleich habe er ein »dummes Gefühl im Kopf« gehabt, kein eigentliches Kopfweh, das nach einigen Tagen wieder verschwand. Nach Angabe der Frau sei auch einige Tage lang das Gedächtniss merklich schwächer gewesen: doch sei auch hiervon nichts mehr zu merken. Nach den eigenen Worten des Kranken sei »das *Sehfeld* gestört; er sehe gerade aus gut, aber es sei ihm, wie wenn er Scheuleder anhabe«. Dabei kann er allein umhergehen, auch

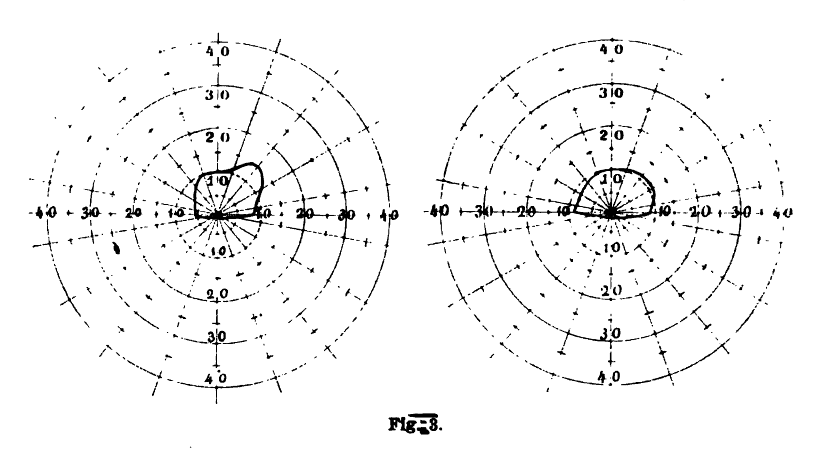


Fig. 3.

bei Nacht, Lesen und Schreiben geht vollkommen gut von Statten; kurzum es wird *lediglich über Ausfall des Sehfeldes* geklagt.

Die Untersuchung ergab beiderseits H 0,5, S $^5/_{12}$, binoculär S $^5/_6$; beiderseits vollkommen gutes Farbenvermögen, beiderseits promptеste Lichtreaction der Pupille und bis auf etwas Cataracta incipiens normalen Spiegelbefund. Mit seiner Brille (convex 3,5) wird ohne merkliche Störung und prompt gelesen. Die Perimeteruntersuchung aber ergab den Befund von Fig. 3. Auf beiden Augen bestand, scharf abgegrenzt, nur ein kleiner Gesichtsfeldrest von 10—15° Durchmesser, den Fixirpunkt einschliessend, in der oberen Hälfte des Gesichtsfeldes. Im ganzen übrigen Bereich des letzteren bestand *nicht die geringste Lichtempfindung*! Um letzteres noch ganz besonders festzustellen und womöglich noch einige weitere anamnestische Anhaltspunkte

zu erlangen, suchte ich den Patienten am 12. Juli, also 16 Wochen nach dem zweiten Anfall, nochmals in seinem abgelegenen Schwarzwalddörfchen auf. Der Befund war absolut der gleiche, und über irgend welche anderweitige Störungen betreffs der Hirnfunctionen auch von den Angehörigen nichts zu erfahren.

Nach alledem ist gar kein Zweifel daran möglich, dass es sich um einen Fall von beiderseitiger cerebraler homonymer Halbblindheit mit Uebrigbleiben eines kleinen centralen Gesichtsfeldrestes handelt und es ist — bei der Seltenheit derselben — wohl der Mühe werth, diesen mit den wenigen bis jetzt bekannten (im Ganzen sieben) zu vergleichen.

Der erste Fall ist von Förster (Archiv für Ophth. 1890). 24. November 1884 homonym rechtsseitige Halbblindheit mit nur ganz kleiner überschüssiger Gesichtsfeldparthie 1—2° um den Fixirpunkt ohne Bewusstseinsstörung, Schwindel oder motorische Lähmung. Sehschärfe $^1/_3$; Lesen langsam und stockend. Bald Besserung auf S $^2/_3$, übrigens gleicher Befund. 10. August 1889 während einer Bergtour allmähliges Auftreten sehr starker Sehstörung. Sechs Wochen später bestand zunächst der Eindruck eines vollständig Blinden. Geringe Lichtreaction der Pupille führte zu genauerer Untersuchung, und diese ergab Vorhandensein eines beidseitigen centralen Gesichtsfeldrestes von 3—4° Durchmesser mit Sehschärfe $^1/_3$, Farbensinn erloschen. Die Fähigkeit sich die gegenseitige Lage der Dinge im Raume vorzustellen, mit anderen Worten das Orientirungsvermögen, war fast vollständig geschwunden, auch in vollständig bekannten Räumen.

Die spätere anatomische Untersuchung (Sachs, anat. Arbeiten aus der psychiatr. Klinik in Breslau Heft 2, Leipzig 1895) ergab unter anderem links völlige Zerstörung der Sehsphäre, rechts noch einen kleinen Rest von Rinde im Grunde der fossa calcarina.

Schweigger (Arch. für Augenheilk., Band 22, Seite 336) beschreibt einen weiteren Fall. Ein Herr von 73 Jahren bekam im September 1888 plötzlich linkseitige homonyme Halbblindheit

ohne sonstige Störung. Das centrale Sehen und der Spiegelbefund war normal. Im August 1889 ging ganz auf die gleiche Weise das übrige Gesichtsfeld verloren. Der Kranke fühlte sich ganz erblindet und machte auch diesen Eindruck. Das Gesichtsfeld hatte nur ein $^1/_3{}^0$ im Durchmesser mit der früheren Sehschärfe; es wurde aber im Bereich des Gesichtsfelddefectes noch Handbewegung wahrgenommen. Ortsgedächtniss und Orientirungsvermögen war nicht verändert; über das Farbenvermögen wird nichts gesagt.

Schmidt-Rimpler's (Archiv für Augenheilk. 26, Seite 181) Fall betraf ein 51jähriges Individuum, das im Jahr 1873 durch einen Stein am Kopf schwer verletzt wurde; seitdem bestand oft Schmerz und Schwindel. Neujahr 1875 Anfall mit rechtseitiger Parese, im März zweiter, an Ostern dritter Anfall zugleich mit rechtseitiger Beschränkung des Gesichtsfeldes, die seitdem wuchs; beiderseits Sehschärfe und Spiegelbefund normal. Seit Dezember 1876 weitere Abnahme des Sehvermögens, am 20. Dezember »sah er nichts mehr.« Die Pupillen reagirten beiderseits auf Licht, und es wurde noch hell und dunkel in einem kleinen Theile des Gesichtsfeldes gesehen. Allmählig trat Besserung ein; Ende Januar war Sehschärfe 1 und gutes Farbenvermögen vorhanden. Ueber das Orientirungsvermögen ist nichts gesagt, als dass häufig rechts und links verwechselt wurde. Am 13. August 1877 starb der Kranke, und die Section ergab unter anderem ein Durhaematom der Convexität besonders links, und in den hinteren Parthieen des rechten Occipitallappens, etwa auf der Grenze zwischen grauer und weisser Substanz, 3 bis 4 linsen- bis erbsengrosse gelbliche scharf abgegrenzte Heerde.

Der vierte Fall wurde von Groenouw (Arch. für Psych. und Nerv., Band 23, Seite 339) mitgetheilt. Ein 58jähriger Bildhauer erlitt im Januar 1889 eine linkseitige Hemiplegie, April 1889 wurde linkseitige Halbblindheit beobachtet mit überschüssigem Gesichtsfeld bis 10° unter und über dem Fixirpunkt. 10 Monate später apoplectischer Anfall mit auffälliger Störung des Orientirungsvermögens; Gesichtsfeld sehr eng. Nach einem Monat beiderseits Sehschärfe 1; die Pupillen reagiren prompt.

der Spiegelbefund ist normal. Rechter unterer Gesichtsfeldquadrant fehlt beiderseits total, der linke obere fehlt rechts fast total, links weniger. Die fehlenden Theile waren nicht absolut blind und in den erhaltenen bestanden noch anderweite Defecte. Nur eine kleine centrale Stelle war noch farbenempfindend. Das optische Gedächtniss war gut, es bestand aber bedeutende Störung des Ortsinnes.

Dieser Fall ist sehr unrein; ebenso ein weiterer von Vorster, über einen Fall von doppelseitiger Hemianopsie mit Seelenblindheit, Photopsien und Gesichtstäuschungen (Allg. Zeitschr. für Psych., Band 49, Seite 227).

Bei Vorster hatte ein 49 jähriges Individuum 1886, 1890 und 1891 Schlaganfälle erlitten, letzteren mit vollständigem Verlust des Sehvermögens. Linkerseits waren Facialis und Extremitäten gelähmt. Vierzehn Tage später wurde nach rechts wieder gesehen. Später traten psychische Störungen auf. Am 25. August 1891 fehlte die linke Gesichtsfeldhälfte vollständig, die rechte war wesentlich eingeschränkt; Spiegelbefund normal. Im October war die Sehschärfe links $^1/_3$, rechts $^1/_4$; die linke Gesichtsfeldhälfte fehlte beiderseits bis auf eine Zone 10° rund um den Fixirpunkt, rechts bestand concentrische Einengung und Ausfall der Farben bis in die Nähe des Fixirpunktes. Zugleich bestanden Erscheinungen von Seelenblindheit, dann Photopsien und massenhaft Gesichtshallucinationen (= acute hallucinatorische Verwirrtheit) u. s. w. Letztere schwanden während der Anstaltsbehandlung; die Seh- und Gesichtsfeldstörung blieb.

Peter's Fall (Allg. Zeitschr. für Psych., Band 49, Seite 227) zeigte zuerst beiderseits Sehschärfe $^{20}/_{70}$ und linkseitige Halbblindheit, Zeichen von Agraphie, Alexie und Seelenblindheit. Die Halbblindheit war complet mit nur ganz kleiner Ausbuchtung am Fixirpunkt; die andere Gesichtsfeldhälfte war concentrisch verengt. Die Orientirung war sehr stark beschränkt. 4 Monate später war das erhaltene Gesichtsfeld auf 3—4° nach jeder Richtung zusammengegangen bei Sehschärfe $^1/_5$ und erhaltenem Farbenvermögen; Pupillenreaction und Spiegelbefund normal. Ein halbes Jahr später bestand beiderseits Sehschärfe $^{20}/_{50}$

und war das Gesichtsfeld etwas weiter. Ein Jahr darauf Tod an Lungenoedem. Es fanden sich Erweichungsheerde im Marklager beider Occipitallappen, die Rinde war unversehrt. Die Gegend der hinteren Commissur war vom linken Heerd aus mitergriffen; der rechte grössere Heerd reichte bis in die Rindenschichte des Cuneus und bis unter das Ependym des Seitenventrikels.

Der letzte Fall wird von Magnus berichtet (Ein Fall von Rindenblindheit, Deutsch med. Woch. 1894, Nr. 4). Ein Herr von 52 Jahren erkrankte vor 13 Jahren plötzlich an linkseitiger Hemiparese und homonymer Halbblindheit ohne Verlust des Bewusstseins aber mit auffälliger Gedächtnissschwäche. Diese und die Hemiparese verschwand, die Sehstörung blieb. Plötzliche völlige Erblindung auf der Strasse mit kurz dauernder Bewusstlosigkeit. Trotzdem wurde noch Snellen III, aber mit Schwierigkeit gelesen. Auffinden eines gegebenen Objectes und fixiren war sehr erschwert, das Orientirungsvermögen war völlig aufgehoben, während das sonstige optische Gedächtniss nicht gelitten hatte. Pupillenreaction, Spiegelbefund und Farbenerkennen war normal. Später trat etwas Besserung ein, rechts bis auf Sehschärfe $^1/_2$, links bis auf $^1/_{25}$ mit excentrischer Fixation. Das Orientirungsvermögen war immer noch mangelhaft. Das Gesichtsfeld war im wesentlichen queroval; betrug vertical etwa 10°, horizontal etwa 30°, schloss den Fixirpunkt zwar ein, lag aber fast ausschliesslich in der linken Gesichtsfeldhälfte.

Es dürfte sich empfehlen, diese Fälle bezüglich der wichtigsten Ergebnisse kurz tabellarisch zusammenzustellen:

(Siehe Tabelle auf S. 139.)

Hieraus ergibt sich, dass kein Fall dem anderen vollkommen gleicht. Fall 5 und 6 (Groenouw und Vorster) müssen wir ausscheiden, da es sich nicht um vollkommen — d. h. bis auf die centrale Stelle — beidseitige Halbblindheit handelt, sondern noch Theile einer oder beider Gesichtsfeldhälften übrig geblieben waren.

No.	Autor	Durchmesser d. centr. Gesichtfeldrest.	Sehschärfe	Farbenvermögen	Orientirungsvermögen	Halbblindheit	Bemerkungen
1	Knies	10—18°	normal	normal	vollk. erhalten	vollkommen	
2	Schweigger	$1/2$°	›	?	erhalten	unvollkommen	In der Peripherie noch Handbeweg. erkannt.
3	Schmidt-Rimpler	6°	›	gut	?	vollkommen	Section: links Durhaematom, rechts mehrere Erweichungsheerde in der Occipitalrinde.
4	Förster	3—4°	$1/8$—$1/2$	verloren	gestört	›	Section: Erweichungsheerde in beiden Occipitallappen.
5	Groenouw	ca. 15°	normal	gut	›	sehr unvollkom.	Durchaus kein reiner Fall.
6	Vorster	ca. 20°	$1/3$—$1/4$	›	›	R. ·unvollkom.	Ebenfalls kein reiner Fall, Complication mit Geisteskrankh.
7	Magnus	10—30°	R $1/2$ · L $1/25$	›	›	vollkommen	Sehvermögen beiderseits auffallend verschieden.
8	Peters	6—8°	$2/5$	›	›	›	Section: Erweichungsherd im Marklager beider Occipit.-Lappen.

Die sechs übrig bleibenden Fälle zeigen sehr wesentliche Unterschiede. Vollkommene beidseitige homonyme Halbblindheit ist bei allen vorhanden, nur ist bei Schweigger (2) das Sehen in der Peripherie nicht absolut erloschen, indem daselbst noch Handbewegung erkannt wird. Dies liesse schliessen, dass in diesem Falle die Sehstörung ganz oder zum Theil durch Fernwirkung bedingt sei, wofür auch die — gegenüber den andern Fällen — so auffallende Kleinheit des übrig gebliebenen Gesichtsfeldrestes sprechen würde. Prognostisch wäre dies sehr

wichtig, indem unter solchen Umständen eine Besserung nicht ausgeschlossen wäre. Auch die rechtseitige Halbblindheit bei Schmidt-Rimpler (3) ist im wesentlichen als Fernwirkung von Seite des Durhaematoms aufzufassen; eine erhebliche Besserung derselben aber war durch die progressive Natur des ursächlichen Processes ausgeschlossen. Kurz andauernde Fernwirkungen waren auch in allen anderen Fällen vorhanden; bei Magnus (7) zuerst die linkseitige Hemiparese und die auffällige Gedächtnissschwäche, später die vorübergehende Bewusstlosigkeit, bei Peters (8) Agraphie, Alexie und Seelenblindheit; doch waren sie in meinem (1) und in Förster's (4) Falle nur sehr unbedeutend.

Der Durchmesser des erhalten gebliebenen Gesichtsfeldrestes schwankt sehr bedeutend zwischen $1/8^0$ (Schweigger) und 30^0 (Magnus) im horizontalen Meridian.

Das Sehvermögen war normal in 3 Fällen (Knies, Schweigger, Schmidt-Rimpler), herabgesetzt bei den drei andern. Dabei entspricht es durchaus nicht der Grösse des übrig gebliebenen Gesichtsfeldrestes. Es war normal bei minimalstem Gesichtsfeld (Schweigger) und nur $1/25$ auf dem linken Auge im Falle von Magnus beim grössten beobachteten Durchmesser. Letzterer ist zugleich der einzige Fall, in dem auf beiden Augen eine auffällige Verschiedenheit im Sehvermögen beobachtet wurde. Die Ursache ist zweifelhaft; mir persönlich ist es am wahrscheinlichsten, dass auf dem so viel schlechter sehenden linken Auge noch eine periphere Störung wirksam war, allerdings ohne einen sichtbaren Spiegelbefund zu veranlassen.

Das Farbenvermögen im erhalten gebliebenen Gesichtsfeldreste war normal in den Fällen mit normalem Sehvermögen (bei Schweigger ist hierüber nichts mitgetheilt), ebenso bei Peters (S $2/5$) und Magnus (S $1/2$ und $1/25$); ob in letzterem Falle auch auf dem soviel schlechteren linken Auge ist nicht besonders gesagt aber unwahrscheinlich. Aufgehoben war das Farbenvermögen bei Förster trotz Sehschärfe $1/3$ bis $1/2$; hier war aber der übriggebliebene Gesichtsfeldrest nur halb so gross im Durchmesser, wie im Fall Peters mit gleicher Sehschärfe, aber erhaltenem Farbenvermögen.

Ausser der bis jetzt besprochenen, im wesentlichen »corticalen« Sehstörung zeigen mehrere Fälle noch solche, die auf weitergehende Laesionen hinweisen und zu den sog. »transcorticalen« (eventuell auch subcorticalen) gerechnet werden. Hierher gehören die Lesestörungen in den Fällen Magnus und Förster, sowie die theilweise sehr hochgradigen Störungen des Orientirungsvermögens in den Fällen Magnus, Förster und Peters. Letztere fehlten nur in dem Falle von Schweigger und mir. Bei Schmidt - Rimpler ist hierüber nichts angegeben; die Störungen werden demnach jedenfalls nicht sehr auffällig gewesen sein. Da nun bei Schweigger das periphere Sehen, das jedenfalls nicht ohne Bedeutung für das Orientirungsvermögen ist, nicht völlig erloschen war, so ist mein Fall der einzige, in welchem es sich lediglich um eine cerebrale Sehstörung ohne jede Complication handelt. Er beweist, dass bei beidseitiger absoluter cerebraler Halbblindheit beiderseits ein kleiner centraler, bezüglich der Sehschärfe und des Farbenempfindens völlig intacter Rest übrig bleiben kann, ohne dass die optischen Erinnerungsbilder und das Orientirungsvermögen auch nur im geringsten angegriffen sind, ganz abgesehen von den übrigen optischen Hirnfunctionen. Wie schon gesagt steht der Sectionsbefund aus und ist in meinem Falle wahrscheinlich überhaupt nicht zu erhalten. Dagegen verlohnt es sich wohl der Mühe, gestützt auf unsere gegenwärtigen klinischen und anatomischen Erfahrungen, eine möglichst genaue Localdiagnose zu versuchen.

Nach allen klinischen Symptomen des Falles muss es sich um eine cerebrale, d. h. jenseits der primären Opticusganglien gelegene Störung handeln. Dieselbe muss beiderseits vorhanden und symmetrisch gelegen sein, wenn auch wohl beiderseits von verschieden grossem Umfang, ein Vorkommen, das bei den einschlägigen Hirnerkrankungen bekanntlich nichts Seltenes ist.

Von den hier in Frage kommenden Processen: Blutung oder Erweichungsheerd ist letzterer weitaus der wahrscheinlichere, wegen der so überaus geringen Nebensymptome.

Da Störungen von Seiten der optischen und oculomotorischen Functionen der Occipitalrinde, ihrer intergyralen (optische Erinnerungsbilder, Lesen) und interlobären Associationsfaserung (Schreiben, optische Aphasie, Orientirungsvermögen u. s. w.) durchaus fehlen, so kann unmöglich (auf beiden Seiten) ein ausgedehnter Bezirk der Rinde und des subcorticalen (Associations-) Markes der Occipitalrinde zerstört sein. Es muss mindestens auf einer Seite die Occipitalrinde und ihre engere und weitere Associationsfaserung im wesentlichen functionsfähig erhalten geblieben sein. Dies weist hin auf einen Heerd innerhalb oder in der Nähe des hinteren Drittels des hinteren Schenkels der inneren Kapsel, woselbst die aus den primären Opticusganglien (speciell aus dem äusseren Kniehöcker) austretende centripetale Sehfaserung noch ungemischt verläuft. Dadurch ist die Verbindung zwischen primären Opticusganglien und Occipitalrinde zerstört. Es wären sodann secundär zu Grunde gegangen die Ganglienzellen der primären Opticusganglien. Da aber die Nervenendfaserung der Tractus optici in letzteren nicht mitbetroffen ist, so wird am Sehnerven mit dem Augenspiegel auch keine Atrophie zu sehen sein. Da zweitens in der Occipitalrinde nur centripetale Endfaserung der Ganglienzellen der primären Opticusganglien zu Grunde gegangen ist, so wird die Function der Occipitalrinde und der mit ihr associativ verbundenen Hirntheile bis auf die Zuleitung, Empfindung und Verwerthung centripetaler optischer Eindrücke vollständig unversehrt sein.

Auf einer Seite kann dabei die Zerstörung ziemlich umfangreich sein und weit gegen die Occipitalrinde sich erstrecken, vielleicht sogar grössere oder geringere Theile der letzteren mitumfassen; auf der andern Seite dagegen muss ein **Theil** der von der Macula lutea herstammenden, im äusseren Kniehöcker umgeschalteten, zur fossa calcarina verlaufenden Sehfasern unversehrt geblieben sein. Letzteres könnte möglicherweise auf beiden Seiten der Fall sein.

Am meisten Aehnlichkeit von den zur Section gekommenen Fällen dürfte der von Peters haben: Erweichungsheerd im

Marklager beider Occipitallappen; nur sind bei diesem die Veränderungen jedenfalls räumlich, gegen die Rinde hin, viel ausgedehnter, als in meinem Falle. Daher auch bei Peters die subcorticalen und transcorticalen Sehstörungen, die bei mir vollständig fehlten.

Schon Förster hat bei seinem Falle die Frage nach der Doppelversorgung der Macula lutea der Netzhaut von beiden Hirnhemisphären aus (nicht zu verwechseln mit der partiellen Kreuzung der Maculafasern!) angeregt, indem er darauf aufmerksam machte, dass die klinischen Symptome desselben sich auch ohne solche erklären liessen. Wenn nämlich die Maculastelle der Occipitalrinde von einem andern Gefässgebiet aus versorgt wird, als die übrigen Theile derselben, oder von zwei verschiedenen Seiten her, so wird bei Störungen im Bereich der Arterie des Occipitallappens (arteria cerebri posterior) sehr leicht ein Theil derselben nach functionsfähig bleiben können. Ich selber (die Beziehungen des Sehorgans und seine Erkrankungen zu den übrigen Krankheiten des Körpers und seiner Organe, Wiesbaden 1893, Seite 128) habe dann darauf aufmerksam gemacht, dass in der That die Maculastelle der Hirnrinde auf der Grenze des Gebietes der arteria cerebri posterior und media liegt, oder doch ihr nahe benachbart ist.

Förster war geneigt, das »überschüssige« Gesichtsfeld auf diese Weise zu erklären, aber sein eigener Fall hat dies widerlegt. Bei der Section fand sich nämlich die eine Sehsphäre vollständig zerstört und nur auf der andern Seite noch ein Rest normaler Rinde in der fossa calcarina, der demnach, wie Wilbrand mit Recht hervorhebt, mit beiden Maculae luteae in Verbindung stehen musste. Es bestand demnach in diesem Falle unzweifelhaft eine Doppelversorgung der Macula lutea, d. h. des die fovea centralis zunächst umgebenden Theiles derselben.

Allerdings findet eine solche nur statt in den Fällen mit überschüssiger Gesichtsfeldparthie, welch letztere keineswegs immer bei cerebraler Halbblindheit vorhanden ist, im Gegentheil sogar häufig fehlt. Wo eine solche überschüssige Gesichts-

feldparthie fehlt, sind dann auch die Seh-, namentlich aber die corticalen oculomotorischen Störungen bei cerebraler Halbblindheit viel erheblicher. Ganz besonders macht sich dies merklich durch die Lesestörungen bei rechtseitiger homonymer Halbblindheit, falls ein merkliches überschüssiges Gesichtsfeld nicht vorhanden ist, die zum grossen Theil auf den Ausfall oculomotorischer Impulse zurückzuführen sind.

Da jede Occipitalrinde die willkürlichen oculomotorischen (conjugirten!) Bewegungsimpulse **beider** Augen auf wahrgenommene Lichteindrücke ganz vorwiegend im Bereich der gegenüberliegenden Gesichtsfeldhälfte beherrscht (vergl. Knies, über die centralen Störungen der willkürlichen Augenmuskeln, Archiv für Augenheilkunde, Bd. XXII), kann dies ja weiter nicht Wunder nehmen.

Das überschüssige Gesichtsfeld kommt bekanntlich in sehr verschiedener Ausdehnung vor und fehlt häufig ganz, zeigt also die weitgehendsten subjectiven Verschiedenheiten. Es erscheint als eine Einrichtung, die beim Menschen erst in der Entwicklung begriffen ist und eigentlich durch »Züchtung« vervollkommnet werden sollte, da sie einen entschiedenen Fortschritt in der Entwicklung des Sehorgans bedeutet. Leider können wir im einzelnen Falle das Vorhandensein oder Fehlen des überschüssigen Gesichtsfeldes, und damit der Doppelversorgung der Macula lutea, erst dann nachweisen, wenn schon die Katastrophe der homonymen Halbblindheit eingetreten ist.

Eine Doppelversorgung der Macula lutea müssen wir auch in meinem Falle annehmen, da es nicht gerade wahrscheinlich ist, dass beiderseits die Hirnaffection so vollkommen gleich und symmetrisch liegt, dass auf jeder Seite genau der gleiche kleine Rest von Sehfaserung übrig geblieben ist; ausserhalb des Bereiches der Möglichkeit liegt aber auch dies nicht. Wahrscheinlich ist auf der einen Seite die Störung viel umfangreicher und hat die ganze Sehfaserung, vielleicht sogar noch mehr betroffen, während auf der anderen Seite ein Theil der Maculafasern innerhalb der Gratiolet'schen Sehfaserung erhalten blieb; nur ein Theil, weil der Gesichtsfeldrest auf beiden Augen fast

ausschliesslich der obern Hälfte des Gesichtsfeldes angehört. Auch dies spricht dafür, dass wohl nur auf einer Seite Sehfaserung übrig geblieben ist.

Fassen wir zum Schlusse die Hauptergebnisse zusammen, so wären dies etwa folgende:

1. Im Chiasma bestehen recht erhebliche subjective Unterschiede im Verlaufe der Sehnervenfaserung im einzelnen; trotzdem ist in allen Fällen nur eine theilweise Kreuzung der centripetalen Sehnervenfasern anzunehmen.

2. Trotzdem dass die »Maculastelle« der Occipitalrinde, die fissura calcarina, an der Grenze des Versorgungsgebietes der arteria cerebri posterior und media gelegen ist, findet in denjenigen Fällen, wo ein überschüssiger Gesichtsfeldrest vorhanden ist, eine Doppelversorgung des die fovea centralis zunächst umgebenden Theiles der Macula lutea statt, der zu beiden Hirnhemisphären Fasern sendet.

3. Wie mein Fall zeigt, kommt doppelseitige **absolute** Halbblindheit cerebralen Ursprungs mit beidseitigem überschüssigem Gesichtsfeldrest, normalem Sehvermögen und Farbenvermögen vor **ohne jegliche Complication,** also ohne Lesestörung, ohne Störung in der Orientirung, ohne Ausfall optischer Erinnerungsbilder, kurzum ohne weitere subcorticale, corticale und transcorticale Störungen optischer oder sonstiger Art.

4. In diesem Falle handelt es sich wahrscheinlich um eine beidseitige, annähernd symmetrisch gelegene Erweichung im Bereiche der **Gratiolet's**chen Sehfaserung, bei der auf einer Seite ein Theil der doppelversorgenden Maculafasern, oder besser Fasern zur fossa calcarina, unversehrt geblieben sind.

Experimentalkritische Untersuchungen über die Ursache der nach Trigeminusdurchschneidung entstehenden Hornhautveränderungen.

Von

Arthur Hanau,

Cantonsspital St. Gallen.

I. Theil.

I. Gaule's Untersuchungen. Die Controverse zwischen Gaule einerseits und v. Monakow und Hanau andererseits. Gaule versus Gudden.

Den äusseren Anlass zu den im Folgenden mitgetheilten Untersuchungen gaben die neueren Arbeiten Gaule's, über welche er vor etwa 4½ Jahren auch in der Gesellschaft der Aerzte zu Zürich berichtete, sowie namentlich die sich an diesen Bericht anschliessende Discussion.

Wenn ich heute zur Veröffentlichung der Ergebnisse meiner über vierjährigen Arbeit schreite, so geschieht dies, weil auch mir die Ehre zu Theil geworden, mich an der meinem lieben Lehrer Kühne dargebrachten Festschrift zu betheiligen, nicht weil ich meine Untersuchung schon für vollkommen abgeschlossen hielte. Im Wesentlichen ist dies zwar schon der Fall, jedoch hätte ich einzelne Theile der Arbeit gern noch weiter vertieft; hierzu fehlte aber bis zum 5. October die erforderliche Zeit. Ich bringe deshalb als meinen Beitrag zur Festschrift nur den ersten

1) Gaule, Die Veränderungen der Hornhaut nach Durchschneidung des Nervus trigeminus. Sechste Wintersitzung der Gesellschaft der Aerzte in Zürich, 30 I. 92. Corr.-Bl. f. Schw. Aerzte 1892 Bd. 22 S. 350.

Theil meiner Arbeit, jedoch den wesentlichen, die Ergebnisse, und behalte mir vor, die genaueren Berichte über meine einzelnen Versuche in einem zweiten Artikel als detaillirtes Beweismaterial baldmöglichst nachzuliefern. Es haben mir bei der Ausführung derselben oft in echt wissenschaftlicher Collegialität eine Reihe von Collegen[1]) freiwillig zur Seite gestanden, denen ich herzlich dafür danke; oft genug ist aber auch der Aether mein alleiniger und nicht mein schlechtester Gehülfe gewesen.

Es gereicht mir zu besonderer Freude, meinem lieben Lehrer Kühne diese Arbeit widmen zu können; habe ich doch unter seiner Leitung die erste von mir veröffentlichte experimentelle Arbeit ausgeführt, habe ich mich doch gerade wesentlich durch dieselbe in der experimentellen Medicin weiter ausgebildet, hat uns seit dieser Zeit auch dauernde persönliche Freundschaft verbunden.

Der Inhalt der Gaule'schen Mittheilung (am 30. Jan. 1892) war folgender:

1. Schon Magendie, der erste, welcher den Trigeminus mit Erhaltung des Lebens des Versuchsthiers durchschnitt, habe angegeben, dass die von ihm beobachteten Veränderungen der Cornea andere seien, wenn der Schnitt das Ganglion Gasseri getroffen, oder wenn er central von demselben den Nerven durchtrennt habe.

2. Die späteren Experimentatoren, welche Magendie's Arbeit nicht mehr im Original gekannt hätten, hätten diese Unterschiede übersehen.

3. Durch zahlreiche (ca. 80) Versuche sei ihm (Gaule) gelungen, festzustellen, dass Magendie vollkommen im Rechte gewesen.

4. Und zwar müsse man bei den nach Trigeminotomie sich einstellenden Veränderungen der Cornea zweierlei unterscheiden:

a) gewisse Veränderungen, welche sofort nach dem Schnitt einträten;

b) solche, welche sich erst nach einiger Zeit einstellten und alsdann das Bild beherrschten.

5. Die Beobachter nach Magendie hätten jene ersten Veränderungen übersehen und nur den drei späteren ihre Aufmerksamkeit zugewandt.

6. Die späteren — die bekannte schwere sog. Keratitis neuroparalytica — seien auch seiner Ansicht nach wesentlich auf den Einfluss äusserer auf das gefühllose und stets offengehaltene, also ungeschützte Auge zurückzuführen,

1) Die Namen werden im später erscheinenden zweiten Theil dieser Arbeit folgen.

nicht aber sei dies der Fall bei jenen primären, sofort eintretenden Veränderungen; diese seien vielmehr die unmittelbare — trophische — Folge des gesetzten Eingriffs.

7 Und zwar diejenigen der Verletzung des Ganglions, als solchen; denn sie träten nur ein, wenn das Ganglion selbst verletzt worden sei, nicht wenn der Schnitt den Nervenstamm central von diesem getroffen, oder wenn man nach Ranvier die Hornhautnerven am Limbus durchschnitte. Eine intracranielle Durchschneidung peripher vom Ganglion wirke jedoch wie eine solche im Ganglion selbst, weil beim Kaninchen, wie er sich überzeugte, der ganze intracranielle Theil des ersten Astes Ganglienzellen enthalte.

8. Jene primären Veränderungen seien des Weiteren auch deshalb die Folge der Ganglionverletzung, weil sie nicht, wie die Keratitis neuroparalytica, durch nachträglichen Schutz des Auges (Vernähung der Lider nach Snellen) zu verhindern seien.

9. Die soeben besprochenen primären, also unmittelbar nach der Operation auftretenden Vreänderungen seien kleine Grübchen, welche zuerst einzeln in der Mitte der Hornhaut sich einstellen, dann aber so rasch an Zahl und Grösse zunehmen, dass binnen kurzer Zeit die ganze Oberfläche der Membran gestichelt erscheint.

Histologisch erweisen sich diese Grübchen als Veränderungen des Epithels, Nekrose, Abblätterung, später Wucherung in der Umgebung, an welche sich alsdann später leukocythäre Infiltration und Wucherung des Endothels der Descemeti anschliesse. Gaule demonstrirte alsdann das Auftreten der Grübchen nach Trigeminotomie, sowie entsprechende mikroskopische Präparate.

10. Alle diese Angaben bezögen sich jedoch nicht auf ganz junge Thiere, diese bildeten eine Ausnahme.

Dies ist im Wesentlichen der thatsächliche Inhalt der Gaule'schen Mittheilung nebst seinen unmittelbaren Schlussfolgerungen. Zur Erklärung der von ihm beschriebenen Facta stellte er alsdann noch folgende Hypothese auf:

Die Veränderungen, welche er als unmittelbare Folgen der Ganglionverletzung, nicht als Folgen äusserer Einwirkungen ansah, seien nicht wohl auf den Ausfall gewisser specifisch nervöser, trophischer Functionen zu beziehen; eine besondere Klasse specifisch trophischer Nerven nehme er nicht an, denn die Cornealnerven seien nur eine Art, sensible. Er sei jedoch der Ansicht, dass den einzelnen Epithelzellen einzelne Nervenfasern (sensible) entsprächen, deren Function zugleich darin bestehe, den Rückfluss gewisser Stoffe aus jenen Zellen als eine Art von Leitungswegen zu besorgen. Werde nun durch den Schnitt der Nerv im Bereiche seiner Fasern getrennt, so schlösse sich diese Nervenwunde am nächsten Ranvier'schen Schnürring — wofür ja gewisse elektrophysiologische Erfahrungen sprächen —, nicht aber, wenn der Schnitt in den Körper einzelner Ganglienzellen gefallen sei. In diesem letzten Fall bliebe die Wunde vielmehr dauernd offen, die Folge sei alsdann ein dauernder, zum Tode der Epithelzelle führender Stoffverlust dieser Zelle. (Sie verblutet also gleichsam. Hanau.)

Diese Auseinandersetzungen riefen begreiflicherweise einigen Widerspruch hervor. Ich übergehe hiervon zunächst eine Bemerkung Stöhr's[1]), weil diese sich vom anatomischen Standpunkte lediglich gegen Gaule's zuletzt angeführte Erklärungshypothese richtete, welche höchstens erst nach Erledigung der thatsächlichen Befunde und deren directer Deutung discutabel werden könnte. In Bezug auf diese letztere äusserte sich dagegen v. Monakow dahin:

Er kann sich mit der Gaule'schen Erklärung, die mit zu vielen zweifelhaften Factoren rechne, nicht befreunden. Redner hält den Wegfall der für die Cornea so wichtigen, secretorischen, vasomotorischen und sensiblen Quintusfasern in Verbindung mit den bei der Operation unvermeidlichen arteriellen und venösen Blutungen zur Erklärung jener Veränderungen an der Cornea für genügend, wobei er das Zusammenwirken all' dieser deletären Momente nachdrücklich betont. Nach Redner's Meinung sind für die richtige Beurtheilung des Charakters der Operationsfolgen die Versuche von Gudden und seiner Schüler (Kondracki), die der Vortragende offenbar übersehen habe, von maassgebender Bedeutung. Gudden fand nämlich, dass bei jungen Kaninchen, bei denen 6—8 Wochen vor der Trigeminusdurchschneidung eine künstliche Verwachsung der Lider (Ankyloblepharon) und somit ein absoluter Augenschutz herbeigeführt worden war, die Cornea längere Zeit nach der Durchschneidung (durch Section controlirt) völlig klar und unbeschädigt erschien, auch wenn die Freilegung derselben erst 8—10 Tage nach der Operation vorgenommen wurde. Hieraus ergebe sich, dass die Veränderungen der Cornea nicht mit zwingender Nothwendigkeit eintreten müssen, und dass sie jedenfalls nicht Folge eines sog. trophischen Einflusses Seitens der Nerven, sondern Producte äusserer Einwirkung seien, denen die in der Innervation so complicirter Weise geschädigte Cornea zum Opfer falle. Jedenfalls hält es Redner für empfehlenswerth, die Versuche unter Anwendung der Gudden'schen Methode zu wiederholen und dann die eventuellen feineren Veränderungen an der Cornea, die mehrere Stunden nach der Operation freigelegt werden müsse, zu studiren.

Ich selbst äusserte mich:

»Das Experimentum crucis für die Hypothese von Prof. Gaule bestünde in einer nachträglichen Durchschneidung peripher vom Ganglion. Ist seine Erklärung richtig, so müssen die durch den intraganglionären Schnitt erzeugten initialen Hornhautveränderungen wieder schwinden, weil an Stelle der Ganglienzellenwunde, aus welcher sich die Epithelzellen gleichsam verbluten sollen, eine sich selbst schliessende, den Epithelien näher liegende Nervenfaserwunde gesetzt wird.« Hierauf antwortete Gaule Dr. v. Monakow, dass Blutungen nicht die Ursache seien, weil man die grössten Blutverluste herbeiführen könne, ohne jemals diese charakteristischen Störungen zu

1) Stöhr, v. Monakow, Hanau, ibid. S. 350 u. 351.

bemerken. Auch die Spannungsveränderungen des Bulbus können nicht Schuld sein, da er den Krümmungsradius der Hornhäute unverändert gefunden habe. Der Gudden'sche Versuch könne nicht herangezogen werden, da man nicht wisse, ob Gudden die Ganglienzellen getroffen habe. Die morphologischen Betrachtungen über Achsencylinder und Markscheiden gehörten nicht hierher; denn er habe nicht Achsencylinder[1]) und Markscheiden untersucht, sondern Nerven und auch nur über deren Functionen etwas ausgesagt. So lange man sich mit allgemeinen Redensarten begnüge, könne man sich mit Hilfe derselben Alles und Jedes sehr leicht erklären; wenn man aber vor die Aufgabe gestellt sei, in einem Complex von Erscheinungen der Mechanik derselben wirklich auf den Grund zu kommen, so dass Alles sich aus der Erklärung ergibt, nichts vertuscht oder umgedeutet wird, dann muss man an eine Hypothese ganz andere Anforderungen stellen. Er habe trotz allem Nachsinnen nichts Besseres finden können, wenn es ein Anderer zu können glaube, möge er es versuchen. Was Dr. Hanau's Vorschlag betrifft, so habe er auch daran gedacht, das Experiment zu machen, es sei aber technisch unausführbar.«

Aus dieser Discussion ging hervor, dass der Kernpunkt der ganzen Streitfrage, abgesehen von einer eigenen experimentellen Nachprüfung, in der Bedeutung des Gudden'schen Versuchs enthalten ist. Der Gudden'sche Versuch ist absolut entscheidend für den alleinigen Einfluss der äusseren Einwirkungen, vorausgesetzt, dass er die von Gaule geforderte Bedingung der Verletzung des Ganglion erfüllt. Ob dies in den Gudden-schen Experimenten wirklich der Fall gewesen, musste also festgestellt werden. Da dies ohne nochmalige Prüfung der Literatur oder mündliche Auskunft eines überlebenden Zeugen der Gudden-schen Versuche nicht möglich war, konnte es auch nicht mehr sofort in der nämlichen Sitzung geschehen.

In der folgenden (am 20. Febr. 1892) jedoch konnten v. Monakow und ich selbst noch folgende Voten nachträglich abgeben.

v. Monakow[2]) verwahrte sich zunächst dagegen, dass er die Verletzung der Gefässe einzig und allein für die Corneaveränderungen verantwortlich gemacht habe. Was die Gudden'schen Versuche anbetrifft, so bedauert er, dass Herr Gaule über die Details derselben nicht orientirt sei. Gudden und

1) Dieser Passus geht auf die im gedruckten Referate nicht wiedergegebene Bemerkung v. Monakow's, Ganglienzelle und Achsencylinder seien eine morphologische Einheit.

2) v. Monakow und Hanau, Nachträgliche Bemerkungen. Achte Wintersitzung der Gesellschaft der Aerzte in Zürich, 20. II. 92, ibid. S. 407

Bordoni-Uffreduzzi durchschnitten das Ganglion Gasseri genau so wie Herr G.; auch controlirten sie dies durch die Section. Redner empfiehlt G. nochmals dringend, seine Untersuchungen unter Anwendung der Gudden-schen Methode fortzusetzen.

Hanau: »Herr Dr. Bordoni-Uffreduzzi hat mir auf meine Anfrage hin brieflich mitgetheilt. dass bei seinen s. Z. in Gemeinschaft mit Gudden ausgeführten Versuchen der Trigeminus stets so peripher wie möglich, nur einmal zufällig im Ganglion durchschnitten worden sei. Damit entfällt die Möglichkeit, dass der Ort der Durchschneidung in Gudden's Versuchen an dem Ausbleiben der Corneaveränderung bei den geschützten Augen Schuld sei.«

Hiermit glaubten v. Monakow und ich der von Gaule geforderten Bedingung Genüge geleistet und damit die volle Gültigkeit des Gudden'schen Versuchs auch gegenüber den Gauleschen festgestellt zu haben. Ich hielt höchstens den Einwand für denkbar, dass Gudden etwa die Grübchen übersehen und sich lediglich auf den Nachweis der eigentlichen sogen. Keratitis beschränkt habe. Indess war dieser Einwurf von Gaule selbst nie erhoben worden und stand deshalb auch nicht zur Discussion.

Indess fand Gaule[1]) gegen unser Erwarten dennoch noch einen Einwand, den er — da er in der Sitzung nicht anwesend war — nachträglich schriftlich zu Protocoll gab:

»Herr v. Monakow bedauert, dass ich über die Details der Gudden-schen Versuche nicht orientirt sei, und er behauptet, dass Gudden und Bordoni das Ganglion Gasseri genau so durchschnitten hätten wie ich, auch hätten sie dies durch die Section controlirt. Ich habe mich lediglich an das gehalten, was Gudden selbst in dem Berichte über diese Versuche, welchen er auf der Naturforscherversammlung in Magdeburg erstattete, mittheilt. Gudden macht keine Angabe, wo er den Trigeminus durchschnitten habe, auch erwähnt er nicht, dass Sectionen gemacht wurden, um die Durchschneidungsstelle aufzusuchen. Herr Dr. Bordoni hat nunmehr, wie ich dem Votum des Herrn Hanau entnehme, erklärt, dass sie nur einmal zufällig im Ganglion durchschnitten hätten. Das stimmt auch nicht mit der Versicherung des Herrn v. Monakow, und es muss ihm überlassen bleiben nachzuweisen, woher er seine Kenntniss dieser Versuche hat, die über das hinausgeht, was die Autoren selbst aussagen.«

Dieser erste Theil der Antwort Gaule's ist dialectisch sehr geschickt abgefasst und setzt uns scheinbar in's Unrecht. Einmal beruft sich Gaule[2]), bei dessen erster Mittheilung es uns

---

1) Gaule's schriftl. Entgegnung auf diese Bemerkungen Ibid. S. 408.

2) Gaule, Centralblatt f. Physiol. 1891, Bd. 5 a) No. 15 (24. X.) und b) No. 16 (7. XI.).

nicht gerade schien, als ob ihm die Gudden'schen Versuche geläufig seien, rein nur auf die von Gudden selbst gemachte Mittheilung auf der Magdeburger Versammlung und bringt diese gleichsam in einen Gegensatz zu den beiden unter Gudden's Leitung veröffentlichten Arbeiten Kondracki's und Bordoni's, als seien diese Publikationen, welche die ausführliche Wiedergabe eines Theils der Gudden'schen Untersuchungen darstellen, und welche Gudden selbst in jener Mittheilung citirt, weniger authentisch, als jene gedrängte Mittheilung der Resultate von Gudden selbst. Dieser Schachzug kann begreiflicherweise nur auf einen Leser Eindruck machen, welcher selbst ungenügend mit der betreffenden Literatur bekannt ist. Um nur Eins anzuführen, sei erwähnt, dass die Ausführung der Section der Thiere sowohl bei Kondracki (S. 35) wie bei Bordoni (S. 7) ausdrücklich mitgetheilt wird, desgleichen bei Kondracki[1]) (S. 34) die Durchschneidungsstelle des Trigeminus als vor dem Ganglion gelegen.

Der zweite gleichfalls rein dialectische Schachzug ist noch feiner, indem er einen Gegensatz zwischen v. Monakow einerseits und mir andererseits construiren soll, zugleich auch einen solchen zwischen v. Monakow und Gudden (resp. Bordoni) selbst. v. Monakow, ist der Inhalt von Gaule's Bemerkung, lässt Gudden und Bordoni den Nerv im Ganglion durchschneiden, wie ich (Gaule) es gethan; Hanau dagegen hat durch Bordoni erfahren, dass der Nerv nur einmal im Ganglion getroffen wurde. Gewiss, dieser Gegensatz besteht — aber nur rein dialectisch — und ist dadurch construirt, dass Gaule aus Bordoni's Aussage nur den Theil citirt, welcher von der nur in einem Falle ausgeführten Durchschneidung im Ganglion spricht, dagegen den anderen Theil jener Aussage, dass der Nerv stets möglichst peripher durchschnitten worden, einfach nicht beachtet. Nun ist aber der Nerv bekanntlich intracraniell durchschnitten worden und zwar möglichst peripher, folglich wurde er, wenn nicht im Ganglion, d. h. in dem gewöhnlich

1) Kondracki, Ueber die Durchschneidung des Nervus trigeminus bei Kaninchen. Diss. Zürich 1872.

makroskopisch als Ganglion angesehenen Theil, peripher von diesem, also im Bereich des intracraniellen Verlaufs des vereinigten 1. und 2. Astes zerschnitten, also da, wo er auch nach meiner Erfahrung und nach der Anderer (vgl. Krause[1]), Senftleben und E. v. Hippel) gewöhnlich getroffen wird und am leichtesten zu treffen ist. Dieser Theil des Nerven gehört aber histologisch nach der ausdrücklichen Angabe Gaule's selbst (die ich bestätigen kann) mit zum Ganglion, da er Ganglienzellen enthält. Nur äusserst schwer und ausnahmsweise gelingt es sowohl nach Gaule (wie nach meiner eigenen Erfahrung), den Nerven an seinem Austritt aus dem Schädel peripher von der äussersten Ganglienzelle zu treffen. Folglich beweist Bordoni's Aussage — ebenso wie Kondracki's Angabe —, dass der Nerv mit an Gewissheit grenzender Wahrscheinlichkeit in den Gudden'schen Versuchen in den Fällen, in welchen er nicht im makroskopischen Ganglion getroffen wurde, doch im Bereich des histologisch ganglíösen Theils verletzt worden ist. Die extraganglionäre Trennung ist doch auch nach Gaule die central vom Ganglion stattfindende.

Als ich mich auf die Bordoni'sche Angabe berief, war ich mir dieser Verhältnisse völlig bewusst; speciell war mir auch Gaule's eigene Angabe über die gangliöse Beschaffenheit des intracraniellen Theiles des Ramus ophthalmicus noch völlig gegenwärtig, so dass ich es für unnöthig hielt, im Einzelnen noch auf die Deutung von Bordoni's Aussage hinzuweisen.

Gaule hätte ebenso, als er seine Entgegnung schrieb, seine eigene Angabe über den gangliösen Charakter des intracraniellen Theils des Ramus ophthalmicus gegenwärtig sein müssen. Hatte er sie selbst vergessen, als er seine Antwort schrieb?

Jedenfalls ergibt sich thatsächlich aus dem eben Auseinandergesetzten, dass dem Sinne nach nicht ein Widerspruch zwischen v. Monakow und mir und Gudden-Bordoni besteht, sondern lediglich ein solcher zwischen den verschiedenen Aussagen Gaule's.

---

1) Krause, Anatomie des Kaninchens. 2. Aufl. S 308 ff.

Der zweite Theil der Gaule'schen Entgegnung lautet:

»Die wiederholte Betonung der Gudden'schen Versuche gegenüber den meinigen war jedenfalls geeignet, in der Gesellschaft den Eindruck hervorzurufen, als sollten dieselben die Beweiskraft der meinigen abschwächen. Ich sehe mich daher veranlasst, zu bemerken, dass dies nicht der Fall ist. Herr Dr. v. Monakow hat nur einen Theil der Gudden'schen Versuche herangezogen, nämlich die an neugeborenen Thieren. Gerade auf diese beziehen sich aber meine Versuche gar nicht. Ich habe in meiner Mittheilung wiederholt darauf hingewiesen, dass meine Versuche angestellt sind an etwas älteren Thieren (von etwa 1 kg und etwas darüber), und dass sie an ganz jungen Kaninchen nicht gelingen. Die trophischen Verhältnisse sind eben bei den letzteren andere.

Nun hat Gudden selbst aber, und zwar in der gleichen, eben erwähnten Mittheilung, auch über zwei erwachsene Kaninchen berichtet, bei denen er den Trigeminus durchschnitt. Bei dem ersten derselben war schon am andern Morgen die ganze Hornhaut getrübt. Bei dem zweiten wurde alle erdenkliche Sorgfalt angewendet, das Auge ca. jede halbe Stunde untersucht und gereinigt; trotzdem stellte sich am sechsten Tage eine Trübung ein. Gudden selbst zieht nun aus diesen beiden Versuchen den Schluss, den ich wörtlich anführe: »»Wäre es bloss der Mangel an Schutz, der die Hornhaut zu Grunde gehen lässt, und kämen nicht noch andere Momente in Betracht, so müsste es gelingen, bei Erhaltung des Trigeminus die Hornhaut durch Wegnahme ihrer sonstigen Schutzvorrichtungen der Zerstörung entgegenzuführen.«« Diesen ergänzenden Versuch macht nun Gudden auch, aber er gelingt ihm nicht. Hätte er sich nicht dabei beruhigt, dies Misslingen auf das Erhaltenbleiben des Retractor Bulbi zurückzuführen, sondern hätte er den Gedanken, das andere Moment zu suchen, welches neben dem Mangel an Schutz die Erscheinungen bedingt, weiter verfolgt, so wäre er zu einer ähnlichen Fragestellung gekommen, wie sie meinen Versuchen zu Grunde liegt.

Ich kann schliesslich die dringende Empfehlung, welche Herr Dr. v. Monakow mir ertheilt, meine Untersuchung unter Anwendung der Gudden'schen Methode fortzusetzen, nicht ohne ein Wort der Anerkennung lassen. Es ist ausgeschlossen, dass diese Empfehlung ertheilt wird, weil die Gudden'schen Versuche der Nachuntersuchung bedürften. Herr Dr. v. Monakow ist gewiss nicht der Meinung, dass Gudden etwas versäumt habe, zu sehen, was man bei Anwendung seiner Methode sehen konnte. Er muss also diese Empfehlung geben um meinetwillen, d. h. er ist der Ansicht, dass er mich zu belehren habe, auf welchem Wege man physiologische Forschung treiben müsse.«

Hierauf habe ich zu erwidern: Dass Gaule angegeben, seine Versuche gelängen bei ganz jungen Kaninchen nicht, ist thatsächlich richtig. Dass die trophischen Verhältnisse bei solchen in dem Sinne anders seien, dass trophische Störungen vom

Nervensystem aus sich weniger markirten, als bei älteren Thieren, wäre allerdings eine Sache, die in auffallendem Widerspruch mit den vielfach nachgewiesenen Ergebnissen der Gudden-schen Schule auf dem Gebiete der experimentellen Pathologie des Nervensystems stände.

Ueber die von Gaule aus dieser Thatsache gezogenen Schlüsse wäre jedoch zu bemerken, dass es allerdings denkbar wäre, dass Gudden's Kaninchen mit Ankyloblepharon die initialen Corneaveränderungen nicht zeigten, weil sie zu jung waren, Gaule's thatsächliche Angabe als richtig angenommen. Dann wäre es aber doch gewiss von seiner Seite das Richtige und am nächsten Liegende gewesen seinen Versuchen volle Beweiskraft zu geben dadurch, dass er die Gudden'schen Versuche so wiederholte, dass er den alsbald nach der Geburt mit Lidsutur behandelten Kaninchen den Trigeminus durchschnitt, nachdem sie mindestens 1 kg schwer geworden waren. Die Richtigkeit seiner Ansicht vorausgesetzt, hätten sie doch die Corneaveränderungen bekommen müssen.

Nun verlässt aber Gaule selbst in etwas unvorsichtiger Weise in der Hitze des Gefechts seinen Standpunkt, von dem aus er die initialen Grübchen als directe Folge der Operation ansah, die Keratitis dagegen wesentlich als Folge äusserer Einwirkungen, indem er bei den Gudden'schen Versuchen am erwachsenen Kaninchen jetzt auf einmal die Keratitis, nicht die geringen Initialveränderungen zu seinen Gunsten anführt.

Dass die Keratitis übrigens auch bei jungen Thieren nach Trigeminotomie eintritt, war bekannt (vergl. Forel, Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 18. Bd. 1887 S. 191, Anmerkung, und Haab in Ziegler's path. Anat. 3. Aufl. 1885 S. 776).

Der höchst interessante Versuch Gudden's, in welchem das trigeminotomirte Auge in Folge sorgfältiger Reinigung 5 Tage lang intact blieb, wird von Gudden dahin gedeutet, dass die Cornealaffection lediglich Folge äusserer Einwirkung ist; denn 5 Tage lang gelingt es durch Unschädlichmachen derselben, die

Cornea unversehrt zu erhalten, die sonst schon hochgradig verändert gewesen wäre. Gaule zieht dagegen den umgekehrten Schluss daraus, dass es die äusseren Momente nicht allein seien, weil trotz der Behandlung die Trübung am 6. Tage eingetreten sei. Ich überlasse einem Jeden die Wahl zwischen beiden Erklärungen, besonders wenn er erfährt, was Gaule nicht anführt, dass die Trübung erst eintrat, als das mit dieser doch sehr schwierigen Pflege betraute Wartpersonal am 6. Tage diese Pflege vernachlässigte, dass diese Trübung nur 2 mm breit und leicht war, und dass, als die Behandlung mit der früheren Genauigkeit wieder aufgenommen wurde, die Trübung an den folgenden 4—5 Tagen keine weiteren Fortschritte, eher schwache Rückschritte machte. (Gudden, Gesammelte Abhandlungen S. 196.)

Der von Gaule angeführte Gudden'sche Controlversuch zu diesem soeben angeführten Experiment, in welchem die ganze Cornea bereits am folgenden Tag getrübt war, ist übrigens von Gaule ganz unvollständig wiedergegeben worden; denn er verschweigt, was Gudden (l. c. S. 196) ausdrücklich angibt, dass das Auge alsdann sorgfältig gereinigt und die Reinigung täglich mehrmals wiederholt wurde. »Die Entzündung machte keine Fortschritte, ging vielmehr in den nächsten Tagen entschieden zurück.« 3 Tage nach der Durchschneidung wurde die Pflege durch Erkrankung Bordoni's weniger sorgfältig geübt, die Trübung nahm wieder zu, aber endete statt mit Perforation mit einem derben Leukom.

(NB. Auf dieses letzte Factum, das Ausbleiben der Perforation — aber auch nur auf dies —, lege ich nicht viel Gewicht, weil die Perforation nach fremder und eigener Erfahrung auch sonst ausbleiben kann. Hanau.)

Durch eine Vergleichung dieser vollständigen Wiedergabe der Resultate der Gudden'schen Versuche mit der von Gaule gelieferten, durchaus unvollständigen wird für einen Jeden leicht zu erkennen sein, dass

es Gaule nur durch Weglassung wichtiger Theile der Gudden'schen Angaben möglich war, den von ihm herausgerissenen Theil derselben zu Gunsten seiner Deutung und gegen die Deutung Gudden's selbst zu verwerthen.

Gudden's Versuch, die Cornea durch Beseitigung der Schutzvorrichtungen bei erhaltener Trigeminusfunction den äusseren Einflüssen ungeschützt auszusetzen, bestand in Ausreissung der Facialis und Ausschneidung der Palpebra tertia (Nickhaut). Er gibt an, der Retractor Bulbi habe nach einiger Zeit eine solche Kraft erlangt, dass er das Auge so tief zurückzog, dass die Lider sich coulissenartig über dasselbe hinüberschoben. (Ich kann diesen Versuch aus eigener Erfahrung völlig bestätigen; s. u.) Auf diese Weise wurde es ihm nicht möglich, das gewollte Resultat zu erreichen, und es ist begreiflich, dass die Cornea unversehrt blieb. Ich überlasse es hier auch Jedem, zwischen dieser Erklärung, bei der sich Gudden »beruhigt«, und der Gauleschen zu wählen und die Grösse der Wahrscheinlichkeit, dass sonst Gudden zu einer ähnlichen Fragestellung gekommen wäre, wie Gaule, abzuschätzen. Ergänzend füge ich jedoch noch bei, dass es Feuer sogar schon vor Gudden gelungen war, durch Verfolgung eines ähnlichen Weges das gewünschte Resultat zu erreichen: Auseinandernähen der Lider führte zur Keratitis des seiner Schutzmittel beraubten Auges bei intactem Trigeminus. Gaule ist dies offenbar unbekannt geblieben.

Dem Schlusssatz in Gaule's Zuschrift gegenüber möchte ich noch bemerken, dass v. Monakow Gaule die Untersuchung auf Grundlage der Gudden'schen Methode so dringend empfohlen hat, weil er der Ansicht war, dass ohne Anwendung dieser bis dato besten und exactesten experimentellen Untersuchungsmethode der Genese der neuroparalytischen Keratitis die Gaule'schen Versuche aller Beweiskraft entbehrten, indem bei denselben — im Gegensatz zu den Gudden'schen — niemals die äusseren Einwirkungen genügend ausgeschlossen waren. Im Übrigen dürfte man wohl keinem experimentellen Biologen zu nahe treten, wenn man ihm die durch Originalität wie durch

Exactheit und den Reichthum an glücklichen Erfolgen gleich hochstehenden Arbeiten und Methoden eines Gudden als Muster empfiehlt.

Nachträglich noch eine Bemerkung in eigener Sache. Gaule hat, wie oben bemerkt, meinen Vorschlag, als experimentum crucis den Trigeminus ausser im Ganglion noch peripher von diesem zu durchschneiden, um damit die Wirkung der Ganglionverletzung wieder auszuschliessen, als technisch unausführbar abgelehnt. Mit dieser Behauptung befindet er sich im Irrthum, weil, wie er selbst ja auch angeführt hat, Ranvier die Hornhautnerven am Limbus und, wie ich jetzt noch mittheilen will, Gudden die Ciliarnerven in der Orbita durchschnitten hat. Dieser Versuch findet sich ausser bei Bordoni in jener Mittheilung auf der Magdeburger Versammlung angegeben, und ich wundere mich deshalb, dass er Gaule nicht bekannt gewesen ist, als er den Einwand der technischen Unausführbarkeit gegen meinen Vorschlag erhob; gibt er doch andererseits in seiner späteren Zuschrift selbst an, dass ihm jene Gudden'sche Mittheilung geläufig gewesen sei.

Zur Ergänzung der zur Orientirung des Lesers möglichst getreu im Vorstehenden gegebenen mündlichen Mittheilungen Gaule's im Züricher ärztlichen Verein und der im Anschluss an dieselben stattgehabten Discussion füge ich im Folgenden den Inhalt der, von ihm gedruckt veröffentlichten Artikel bei, soweit derselbe von dem Obigen abweicht oder noch Weiteres demselben hinzufügt.

In seinem ersten Artikel (s. oben Anm 2a auf S. 6) bemerkt Gaule (S. 410):

»Die Durchschneidungen »vor dem Ganglion« (d h. intracraniell, aber peripher von dem Ganglion) und »in« dem Ganglion verhalten sich in Bezug auf die jetzt zu beschreibenden Erscheinungen gleich, dagegen besteht zwischen ihnen und dem Schnitt »hinter dem Ganglion« ein grosser Unterschied. Schon Magendie hat dies gesehen, und er schreibt nur dem Schnitt im Ganglion einen nutritiven Einfluss auf die Cornea zu Claude Bernard hat dies bestätigt, aber Schiff hat es bestritten.« »Magendie und Claude Bernard haben vollkommen Recht; nur die nach Methode 2 (im Ganglion) und 3 (vor dem Ganglion) Durchschnittenen lassen einen nutritiven Einfluss auf die Cornea erkennen. Die hinter dem Ganglion Durchschnittenen können zwar auch ihr Auge an Hornhautentzündung verlieren,

und das mag Schiff getäuscht haben; aber man muss bedenken, dass ihr Auge gefühllos ist und keinen Lidschlag hat. Lässt man daher die Möglichkeit zu, so werden sie alsbald ihr Auge mit Fremdkörpern verschmieren.«

Gaule hat deshalb (wie, nebenbei bemerkt, schon früher Feuer, Senftleben und E. v. Hippel) die Thiere in Laden gesetzt, die nur den Kopf frei liessen.

»Die Hornhaut der ad 1 (central vom Ganglion) Durchschnittenen blieb unter diesen Umständen 48 Stunden vollkommen klar, dagegen hatten sich in dieser Zeit die nutritiven Störungen der ad 2 und 3 Durchschnittenen schon abgespielt. In den ersten Fällen hat man also das Auge nur seiner Sensibilität beraubt, und indem man das Auge mehr oder minder vollkommen schützt, schiebt man die drohende Fremdkörperentzündung mehr oder minder hinaus, in den Fällen 2 und 3 hat man aber etwas ganz Anderes, was mit Fremdkörpern oder Reizen gar nichts zu thun hat, weil es im Auge selbst unmittelbar im Anschluss an die Durchschneidung verläuft.«

Die makroskopischen Veränderungen der Hornhaut werden S. 415 noch genauer beschrieben als »1. das Auftreten eines irisirenden Häutchens, welches sich über die ganze Hornhaut ausbreitet. 2. kleine, runde, flache Vertiefungen, welche an verschiedenen Stellen erscheinen. Dieselben liegen meist dicht zusammen, confluiren bald miteinander und rücken nach dem Centrum der Cornea hin vor. Dort bleiben sie in Gestalt einer Delle mit trockenem glänzendem Grunde stehen und nehmen selten die Randtheile derselben ein.« Gaule legt dann noch besonderen Werth auf ihr augenblickliches Auftreten, das nur beim Schnitt durch die Mitte des Ganglions sich finden soll. Verschwinden diese Dinge wieder, so sei der Nerv nicht völlig getrennt.

Bei ganz jungen Kaninchen, bei feuchter Luft, bei Einträufelung von Pilocarpin, Zunähen der Lidspalte oder einem andern Schutz vor Verdunstung fehlten diese Zeichen nach Gaule, d. h. man werde nur ganz rasch vorübergehende Vertiefungen beobachten und bleibend eine ganz feine, schwer zu sehende Facettirung der Hornhaut. Unter dem Mikroskope seien die Veränderungen aber doch da, »aber sie sind dem blossen Auge nicht sichtbar, weil dazu eine gewisse Vertrocknung gehört«.

Histologisch habe ich noch die Angabe der »Quellung der Hornhautkörperchen« nachzutragen.

Gaule weist schliesslich die von Feuer gegebene Erklärung der von Feuer bereits gesehenen circumscripten Nekrosen durch Vertrocknung zurück und behauptet, die Nekrosen im Epithel seien das Primäre, die Folge der Ganglionverletzung; die Vertrocknung, welche eben nur an den nekrotischen Stellen auftrete, sei secundär. »Die Cornea vertrocknet, weil sie nekrotisch wird.« (S. 415.)

Als Gründe hiefür und gegen Feuer führt er an (S. 415), dass die Vertrocknung so rasch und nur an einzelnen Stellen auftrete, dass sie ausbleibe, wenn der Trigeminus hinter dem Ganglion getroffen sei, und dass sie schwinde bei unvollkommener Trennung des Nerven, obgleich die Cornea gefühllos bleibe und der Lidschlag nicht zurückkehre. (Von Gaule selbst gesperrt gedruckt.)

Von Seiten Eckhard's [1] ist alsdann eine Entgegnung erschienen. Der Autor gibt an, dass die Grübchen der Cornea nach Trigeminotomie eine alte, von ihm und dann von Decker bereits ausführlich behandelte Sache seien, kein Novum. Des Weiteren weist er auf ihr auch öfters normales Vorkommen hin, auch erschienen sie oft während der Vorbereitung zur Operation, sie fehlten auch nicht nach der Durchschneidung hinter dem Ganglion, nach Bloslegung des Nerven, wohl aber, wenn man bei beliebigem Durchschneidungsort die Lider immobilisire. In den Grübchen habe er ab und zu Fremdkörper gefunden: sie seien Folgen mechanischer Läsionen der Cornea durch Cilien oder Fremdkörper.

Gaule [2]) antwortete darauf: Die ohne Trigeminotomie entstandenen Grübchen seien andere, vergingen von selbst, gingen nicht in Keratitis über und unterschieden sich histologisch von den nach Gangliotomie gebildeten dadurch, »dass man unter ihnen eine vollkommen normale Cornea« habe. (Worauf beruhen sie aber denn dann histologisch? Hanau.) Wenn beim Schnitt central vom Ganglion Grübchen aufträten,

1) Eckhard, Centralbl. f. Physiol. 1892 Bd. 6 No. 11 (27. VIII.).

2) Gaule, ibid. No. 13 (24. IX. 92).

so seien in der Wurzel des Nerven Ganglienzellen vorhanden gewesen und getroffen worden (S. 364 und S. 365). Auch bei Fixirung der Lider nach Eckhard erhielt er Grübchen.

Gaule betont nochmals, dass zwar äussere Einflüsse für das Entstehen der Grübchen — Vertrocknung — mit in Frage kämen, aber dass diese nur indirect wirkten, die eigentliche nervöstrophische Veränderung deutlich machten. Das momentane Auftreten der Grübchen bei der vollkommenen Trigeminotomie zeige aber, dass durch diesen Eingriff die »Widerstandsfähigkeit den äusseren Kräften gegenüber zu einer anderen« gemacht worden sei. »Dieses etwas muss aber im Trigeminus liegen; denn diese dauernden, regelmässig auftretenden Grübchen bekommt man bei keinem anderen Experiment.«

II. Eigene Untersuchungen.

Wie aus dem ersten Kapitel dieser Arbeit zu ersehen ist, waren die Mittheilungen Gaule's, namentlich aber die Deutung, welche er seinen Versuchen gab, sofort auf Widerspruch von seiten v. Monakow's und meinerseits gestossen, des Weiteren, wie wir gesehen haben, auf denjenigen Eckhard's.

Dieser Widerspruch bestand unsererseits wesentlich darin, dass wir im Gegensatz zu Gaule es nicht durch seine Versuche als erwiesen ansahen, dass die initialen Corneaveränderungen (die Grübchen) directe Folgen der Ganglionverletzung seien. Wir hielten sie vielmehr lediglich für Folgen äusserer Einwirkungen auf das schutzlose, weil unempfindliche Auge. Da nun Gaule unseren Einwänden Gegeneinwände entgegengesetzt hatte, so beschlossen wir unsererseits, die ganze Frage einer genauen experimentellen Nachprüfung zu unterwerfen. Damit haben wir auch gewiss in Gaule's Sinne selbst gehandelt, da er, was im gedruckten Bericht zwar nicht mitgetheilt ist, selbst eine entsprechende Aufforderung an v. Monakow gerichtet hatte.

Diese experimentelle Nachprüfung wurde denn auch schon kurze Zeit darauf von mir hier in St. Gallen in Angriff genommen, weil v. Monakow nicht über zu Thierversuchen geeignete Lo-

kalitäten verfügte. Den Plan dieser Arbeit haben wir mehrfach im Laufe der Zeit miteinander besprochen, so dass wir stets in Gedankenaustausch blieben. Was die Ideen der Versuchsanordnung betrifft, so rührt der Gedanke, den Gudden'schen Versuch zu wiederholen, in erster Linie von v. Monakow her, während die Modificationen desselben und die übrigen im Laufe der Arbeit angewandten Experimente oder Wiederholungen und Modificationen der Experimente Anderer von mir stammen. Zuerst hatten wir die Absicht, lediglich die Frage nach der Entstehungsursache der initialen Cornealveränderungen (Grübchen), auf welche ja Gaule besonderen Werth gelegt, der Nachprüfung zu unterziehen, da aber Gaule selbst zuletzt die Frage nach der Ursache der eigentlichen Keratitis neuroparalytica wieder mit hineingezogen hatte, so wurde dieselbe, wenn auch in zweiter Linie, mitberücksichtigt.[1])

Es stellte sich jedoch ferner alsbald die Nothwendigkeit heraus, auch dem historischen Theil der Frage eine gewisse Aufmerksamkeit zuzuwenden, weil es sich zeigte, dass auch nachgeprüft werden musste, inwiefern die Gaule'schen Mittheilungen Neues gebracht hatten.

Es zerfällt daher unsere eigene Untersuchung zunächst in 2 Haupttheile, in A) einen, welcher die Frage nach der Ursache der Grübchen und in B) einen zweiten, welcher die Ursache der eigentlichen Keratitis behandelt und jeder dieser Haupttheile wieder in einen 1. literarisch-kritischen und einen 2. experimentell-kritischen.

A) Sind die von Gaule beschriebenen initialen Cornealveränderungen (Grübchen), wie Gaule will, directe — trophische — Folgen der Ganglionverletzung oder Folgen äusserer Einflüsse?

I. Literarisch-kritischer Theil.

a) Gaule's Angaben über die Aeusserungen Magendie's betr. intra- und extraganglionäre Durchschneidung.

1) Die Resultate dieser Untersuchungen habe ich, soweit ich damals über dieselben verfügte, bereits auf dem internationalen Physiologencongress zu Bern 1895 mitgetheilt.

Gaule behauptet, dass Magendie einen Unterschied des Verhaltens der Cornea bei Trigeminotomie in und hinter dem Ganglion wahrgenommen habe und Magendie schreibe nur dem Schnitt im Ganglion nutritiven Einfluss auf die Hornhaut zu, Bernard habe dies bestätigt, und Schiff habe es bestritten.

Diese Angaben Gaule's sind nur theilweise richtig. Ich weiss wohl, dass man schon vor langer Zeit, Magendie missverstehend, behauptet hat, der französische Physiologe gebe an, dass die Keratitis nach Durchschneidung hinter dem Ganglion ausbleibe oder viel schwächer ausfalle. Dies ist nicht richtig, denn Magendie sagt von der retroganglionären Durchschneidung: »le fait le plus remarquable est que les altérations de nutrition sont beaucoup moins marqués, que dans le premier mode d'expérience; il se forme seulement une inflammation *partielle* à la partie supérieure de l'oeil et l'opacité, *qui ne tarde pas à la suivre, n'occupe qu'un petit segment sur la circonférence de la cornée à la partie supérieure*« (pag. 308). Magendie[1]) gibt also nur an, dass die Keratitis bei retroganglionären Trennung räumlich geringer sei.

Auf dieses Missverständniss der Magendie'schen Angaben von Seiten vieler Autoren hat vor langen Jahren bereits Schiff[2]) (S. 85 ff.) aufmerksam gemacht, und er ist es auch gewesen, welcher gezeigt hat, worauf dieser Unterschied in der Ausdehnung der Keratitis beruht. Magendie durchschnitt das Ganglion durch temporalen Einstich, die Wurzel aber durch retroauricularen, dabei verletzte er, wie er selbst angibt (S. 400 u. 401), den Pedunculus cerebelli ad pontem und beobachtete die auf diesen Eingriff folgende Deviation der Augen. Das Auge der verletzten Seite schielt bekanntlich nach vorn und unten, folglich kommt der obere hintere Theil der Cornea dann in die klaffende Lidspalte zu stehen und ist den äusseren Schädlichkeiten preisgegeben, während die bei normaler Augenstellung ungedeckten Theile (Centrum und vordere Partie) natürlich gedeckt sind. (S. 92.) Schiff zeigte auch,

1) Magendie, Journal de Physiol. Tome 4, 1824.

2) Schiff, Untersuch. zur Physiologie des Nervensystems. Frankfurt a. M. 1855.

dass wirklich milder verlaufene Keratitiden nach retroauricularer Operation durch unvollkommene Durchtrennung des Nerven bedingt sind. (S. 91.)

Auf den hier erwähnten Irrthum Gaule's über Magendie's Aeusserung hat Schiff selbst bereits hingewiesen.[1])

Die einzige Art der Trigeminotomie, bei welcher Magendie erst am 6. Tage Beginn der Keratitis in wenig ausgesprochener Form sah, war übrigens die in der Medulla oblongata ausgeführte. (S. 304.) Indess liegt hier nur ein Versuch Magendie's vor. Dass bei diesem Versuch die Trennung der Trigeminusfasern eine unvollständige war und das Gefühl deshalb nur unvollkommen aufgehoben, hat dann Schiff (S. 95) angegeben, der bei gründlicherer Trennung des Nerven auf diesem Wege auch gehörige Keratitis erhielt. (S. 96.)

Wenn Gaule schreibt, dass Cl. Bernard die Angaben Magendie's bestätigt hat, so ist dies nicht ganz genau, da Bernard schreibt (S. 60 u. 61): »Magendie avait déjà observé que quant on avait coupé le trijumeau avant son ganglion, les phénomènes d'altération de nutrition étaient *plus lents* à se produire, que lorsque la section avait porté sur le ganglion ou sur la partie du nerf situé au délà. J'ai même vu ces phénomènes d'altération manquer complêtement quand on arrive à coupe la cinquième paire *dans le cerveau* même, suffisamment loin du ganglion.« Ich brauche nur auf die oben wiedergegebenen Angaben Magendie's zu verweisen, um die theilweisen Widersprüche zwischen Magendie und Bernard bemerklich zu machen. Indess wäre es möglich, dass Bernard ausser den gedruckten auch mündliche Mittheilungen seines früheren Lehrers zur Kenntniss gelangt wären, worüber uns heute kein Urtheil zusteht.

b) Sind die von Gaule als directe Folgen der Ganglionverletzung angesprochenen jedoch durch die Vertrocknung erst sichtbar gewordenen Grübchen etwas Neues?

1) Schiff, Gesammelte Abhandlungen, 1894 Bd. 1 S. 437 Anm.

2) Claude Bernard, Leçons sur la physiol. et la pathol. du système nerveux, 1858, Tome 2.

Zunächst sei mehr beiläufig bemerkt, dass Magendie nichts über die Grübchen aussagt; »après vingt-quatre heures de la section la cornée commence à devenir opaque« (S. 178) sagt er in seinem ersten Artikel, ohne frühere Erscheinungen anzuführen, und an anderen Stellen der mir zu Gebote stehenden Werke[1]) des gleichen Autors konnte ich auch nichts weiter finden.

Einer Reihe späterer Autoren sind dagegen die Grübchen recht wohl bekannt.

Zuerst scheint sie Budge[2]) (S. 101 und 102) gesehen zu haben, wie auch Schiff (Unters. z. Phys. d. Nervensyst. S. 13 und mündliche Mittheilung) und Eckhard[3]) (S. 172 Anm. 4) bemerken Des Weiteren sind sie von Merkel (cit. nach Eckhard ibid.) beschrieben worden. Genauer hat sie dann besonders Decker (auch mikroskopisch) behandelt und abgebildet, sowie später Feuer. Senftleben hat sie offenbar auch gesehen, sie jedoch für kleine Fremdkörper gehalten. E. v. Hippel (S. 13, 17 und 18, 29) erwähnt sie als bekannte Dinge.

Eckhard (Centralbl. f. Phys. 1892 Bd. 6 No. 11) hat bereits hierauf hingewiesen, und Gaule hat in seiner Entgegnung (ibid. Bd. 6 No. 13) die Decker'sche Arbeit nachträglich berücksichtigt. Indess kann man Gaule nicht vorwerfen, dass er seine Vorgänger auf diesem Gebiete total übergehe, da er Feuer (ibid. 1891 Bd. 5 No. 15 S. 414 u. 415) ausdrücklich erwähnt und seine Erklärung der Entstehung der Grübchen ablehnt.

Was die Ursache der Grübchen betrifft, so hält sie Decker für directe Folgen der mechanischen Nervenreizung, eine Ansicht, welche Eckhard (a. a. O. 1892 Bd. 6 S. 329) auf Grund der Wirkungslosigkeit elektrischer Reizung des Nerven ablehnt. Eckhard hält sie für die Folge geringer mechanischer Läsion durch Cilien oder auch schon für präexistirend (s. o.). Feuer und v. Hippel halten sie für Vertrocknungsfolgen. Letzterer begründet seine Ansicht (während Feuer die Grübchen nicht getrennt von der gröberen Veränderung, d. h. der sog. Keratitis recte Nekrose in ätiologischer Hinsicht abhandelt) noch dadurch, dass er (S. 18) angibt, die Grübchen hätten gefehlt, wenn im Moment der Durchschneidung eine reichliche Thränensecretion eingetreten sei, ferner dass diese Veränderungen an einem nach der Trigeminotomie durch einen vorgenähten Pfeifendeckel geschützten Auge 5—10 Minuten nach der Entfernung des Deckels am folgenden Tage nachträglich auftreten, nicht jedoch, wenn sofort nach Entfernung des Schutzes permanente Berieselung eingeleitet wird.

Indess glaubt v. Hippel[1]) (S. 29 und 30) im Gegensatz zu Feuer, welcher die Grübchen für Vertrocknungsnekrosen hält, dass die Grübchen

1) Ausser den in den resp. Noten angegebenen noch Précis élémentaire de physiologie 1. u. 4. Aufl. 1825 u. 1836.

2) Budge, Ueber die Bewegung der Iris. Braunschweig 1855.

3) Eckhard, Beiträge zur Anat. u. Physiol. Giessen 1888, Bd 12.

wohl schon normal vorhanden seien und durch die Vertrocknung der sie sonst unkenntlich machenden Thränenschicht erst sichtbar würden. Er meint, dass sie zu rasch auftreten, um als Eintrocknungserscheinungen betrachtet zu werden.

II. Experimentell-kritischer Theil.

Als ich seiner Zeit in der Züricher ärztlichen Gesellschaft Gaule selbst die rasche Entstehung der Grübchen nach Durchschneidung des Trigeminus zeigen sah, hatte ich persönlich sofort den Eindruck, dass es sich bei diesen Störungen lediglich um die Folge einer Vertrocknung handle, genau so wie es auch einer Reihe früherer Untersucher gegangen war (s. den vorigen Abschnitt.) Ich gewann diesen Eindruck, als ich die starke Erweiterung der Lidspalte, der Exophthalmus und das Sistiren des Lidschlages sah. Ich ging also im Princip mit v. Monakow einig, als ich die Grübchen einzig und allein für die Folge äusserer Einwirkungen ansah, ohne jedes einzelne der von ihm angeführten hierbei wirksamen Momente (z. B. die Blutung) meinerseits für maassgebend zu halten. Des Weiteren war ich der Ansicht, dass Gaule's Versuchsanordnungen im Gegensatz zu der Gudden's — Ankyloblepharon **vor** der Durchschneidung — die äusseren Einflüsse nie genügend und sicher ausschlössen, ferner dass seine Versuche ohne das von mir vorgeschlagene Experimentum crucis — Hinzufügung der Nerventrennung peripher vom Ganglion zu der Gangliotomie — der nöthigen experimentellen Controlle entbehrten. Dass ich damals meine Ansicht (Vertrocknung) nicht bereits geäussert, geschah weil dieselbe, so gerechtfertigt sie mir auch erschien, doch nicht auf eigener Erfahrung beruhte.

Meine eigenen Versuche begann ich damit, dass ich

1. die beiden als Basis zu betrachtenden Gauleschen Angaben durch Wiederholung der entsprechenden Versuche controllirte.

a) Entstehen rasch Grübchen auf der Cornea in der Form und mit dem Verhalten, wie es Gaule angegeben, wenn man den Trigeminus im Ganglion durchschneidet? Diese Frage muss

1) E. v. Hippel, Zur Aetiologie der Keratitis neuroparalytica. Gräfe's Archiv Bd. 35 3. Abth. Zugleich Dissert. Göttingen 1889.

ich mit ja beantworten. Ich kann seine Angabe — die, wie wir gesehen, übrigens nichts Neues enthält — vollkommen bestätigen.

b) Ist der intracranielle Theil des 1. Astes des Trigeminus (richtiger des vereinigten 1. u. 2. Astes) auch peripher vom makroskopischen Ganglion beim Kaninchen als gangliös anzusehen? Auch diese Angabe kann ich völlig bestätigen.

Dies sind aber auch alle Angaben Gaule's, welche meiner Nachprüfung Stich hielten.

2. Wenn die Grübchen nur die Folge äusserer Einwirkung (speziell der Vertrocknung) sind, so mussten sie durch Verhinderung dieser Einwirkungen ausbleiben, sind sie jedoch mit Gaule die directe Folge der Ganglionverletzung, so mussten sie dennoch hervortreten.

Der Wegweiser war hier Gudden's Versuch. Gaule hatte die Bedeutung desselben abgelehnt, erstens weil man nicht wisse, ob Gudden das Ganglion getroffen, und, als dieser Einwand unsererseits widerlegt worden war — auf die rein dialectische Entgegnung auf diese unsere Widerlegung von Seiten Gaule's gehe ich hier nicht nochmals ein — zweitens mit der Bemerkung, dass Gudden's Thiere zu jung gewesen seien. Bei ganz jungen Thieren fehlten diese directen Folgen der Ganglienverletzung. In Folge davon schien mir das Einfachste,

a) die Frage: Treten bei ganz jungen Thieren die Grübchen nach Trigeminotomie auf oder nicht? nachzuprüfen.

Im vollen Gegensatz zu Gaule kann ich nur sagen, dass ich die Grübchen auch bei ganz jungen Thieren genau so auftreten sah wie bei älteren.

Damit betrachte ich auch Gaule's zweiten Einspruch gegen Gudden's Versuch als ungültig und sehe den Beweis als erbracht an, dass die Grübchen lediglich die Folgen äusserer Einwirkung sind, es sei denn, dass man annehmen wollte — was Gaule nicht gethan (s. o.) —, Gudden habe die Grübchen übersehen. Um diesen möglichen Einwand gleichfalls zu prüfen, haben wir Gudden's Versuch wiederholt:

b) Bleiben die Grübchen nach intraganglionärer Trigeminotomie aus, wenn das Auge vorher nach Gudden verschlossen worden war? Diese Frage kann ich auf Grund meiner Versuche mit ja beantworten. Selbst nach über einer Woche sind keine Grübchen vorhanden, wenn man das Tier tödtet und die Cornea freilegt. Zum Ueberfluss bemerke ich noch, dass auch bei Thieren, welche man vor der Nervendurchschneidung hat über 3 kg schwer werden lassen, die Grübchen fehlen.

Damit ist auch der letzte mir möglich scheinende und als denkbar von mir erwähnte Einwand gegen die Verwerthung des Gudden'schen Versuchs in unserem Sinne beseitigt.

c) Ebenso fehlen die Grübchen nach meinen Erfahrungen in dem von den Lidern bedeckten Theil der Cornea, aber sie kommen daselbst hervor, wenn man die Lider aufdeckt und auf die Cornea bläst.

d) Sie verschwinden endlich, wenn man die Lider vernäht, und kommen nach der Wiedereröffnung der Lidspalte wieder, aber nicht verstärkt, sondern wie zu Anfang.

Diese beiden letzten Beobachtungen stehen mit denjenigen E. v. Hippel's in bestem Einklang (s. o. literarisch-kritischen Theil).

Mit der Feststellung dieser Thatsachen halte ich es für völlig erwiesen, dass die Grübchen nicht directe Folgen der Ganglionverletzung sind, sondern vielmehr nichts als die Wirkungen äusserer Einflüsse.

Auf einen Einwand Gaule's gegen diese Schlussfolgerung bin ich indess gefasst, obwohl er ihn eigentlich schon früher gegen Gudden hätte erheben können; er wird auf seine früheren Angaben verweisen, welche besagen, dass die nekrotischen Flecke — die nach seiner Ansicht directen Folgen der Ganglionverletzung — auch in den nach Gudden (oder sonst wie) geschützten Hornhäuten vorhanden waren, aber für das blosse Auge unbemerkt geblieben seien, weil sie eben nur durch die Vertrocknung makroskopisch sichtbar hervorträten. Ich hätte die

betreffenden Corneae mikroskopiren sollen, und dann hätte ich die mir verborgen gebliebenen, trotz des Schutzes aufgetretenen Nekrosen gewiss gefunden. Ich habe daher auch sämmtliche Hornhäute sorgfältig fixirt aufbewahrt. Vorerst habe ich aber noch von deren Mikroskopirung abgesehen, weil mir dieselbe nicht absolut erforderlich schien. Zunächst bin ich der Meinung, dass millimetergrosse Nekrosen der Cornea, wenn sie im Anfang auch so minimal wären, dass man sie nicht sehen könnte — was übrigens schon mit allen ophthalmologischen Erfahrungen im Widerspruch stünde — doch im Verlauf von über einer Woche gewiss zu einer makroskopischen Sichtbarkeit gediehen wären, ohne dass es erst der Vertrocknung bedurfte, um sie deutlich erkennbar hervortreten zu lassen.

Der zweite Grund aber und meiner Ansicht nach der noch wichtigere beruht auf der im folgenden Abschnitt gegebenen Antwort auf die Frage:

2. Bekommt man, wie Gaule (s. o.) angibt, die charakteristischen, regelmässig auftretenden und dauernden Grübchen wirklich **nur** nach Trigeminotomie im Ganglion und bei keinem anderen Experiment?

Diese Frage kann ich auf Grund meiner Erfahrungen im Gegensatz zu Gaule direct mit »nein« beantworten, indem es mir gelungen ist, durch verschiedene Versuchsanordnungen, aber jedesmal nach demselben Princip, ohne jede Verletzung des Trigeminus, insbesondere seines Ganglion, die Grübchen zu erzeugen.

Ich ging dabei von meiner Vermuthung (s. o.) aus, dass die Grübchen Folge der Vertrocknung seien, und wurde in derselben zunächst noch durch eine mündliche Mittheilung der Herren Collegen Dr. Gaffron und Hildebrandt, damals Assistenten der Züricher Augenklinik, bestärkt. Die Herren kannten den von Gaule demonstrirten ganz analoge Grübchen an cocainisirten Augen von Patienten, welche nach der Einträufelung, nicht dem Geheiss des Arztes folgend, die Lider geschlossen hatten. Hier lag doch die Erklärung durch Vertrocknung sehr nahe, die

Zellen des Ganglion Gasseri kamen nicht in Betracht. Indess meinte einer der Herren, es könne dennoch an eine Veränderung der Nervenenden in der Cornea gedacht werden, deren directe Folge die Grübchenbildung sei. Obschon mir dieser Einwand nicht sehr begründet erschien, sah ich von einer entsprechenden Versuchsanordnung ab[1]. Dagegen hatte ich zweimal selbst Gelegenheit, an langsam sterbenden und deshalb mit unvollkommen geschlossenen, schon ungenügend empfindlich gewordenen Augen daliegenden Menschen — bes. bei einem Falle von Cholera nostras im Stadium allgidum — ev. auch mehrfach an frischen Leichen solcher Patienten ganz typische Grübchen im unbedeckten, also vertrocknenden Theile der Hornhaut zu sehen. Auch verschiedenen praktischen Aerzten schienen dieselben bekannt zu sein. Maassgebender als diese Beobachtungen sind aber folgende am Versuchsthier.

Ich konnte sehr schöne Grübchen regelmässig beobachten

a) nach Facialisdurchschneidung, besonders wenn sie durch Exstirpation der Nickhaut und ev. zugleich durch Auseinandernähen der Lider in ihrer Wirkung noch verstärkt wurde.[2] Die Grübchen traten begreiflicherweise nie so stark auf wie nach der Trigeminotomie, weil die Vertrocknung durch den Retractorreflex und durch die fortbestehende Thränensecretion weit geringer war als dem gefühllosen Auge. Durch Anblasen konnte ich die Grübchen verstärken und auch wieder erzeugen, wenn sie mit der Zunahme der Retractorfunction (genau wie Gudden sie beobachtet) verschwunden waren.

b) Durch tiefe bis zum Aufhören des Lidschlags fortgesetzte Aethernarkose.

c) Durch langsame Vergiftung mit Cyankalium am in relativ langer Agonie mit geöffnetem Auge daliegenden Thier, jedoch traten sie alsdann nur an dem nach oben gekehrten Auge des auf der Seite liegenden Thieres auf.

---

1) Seitdem habe ich auch diesen Versuch beim Kaninchen mit positivem Erfolg ausgeführt und die bei ihm entstandenen Grübchen durch Befeuchtung wieder zum Verschwinden gebracht. (Anmerkung bei der Correctur.)

2) Im Gegensatz zu Decker S. 57.

d) Durch direct bewirkte Vertrocknung der Cornea: Luxation des Bulbus (ohne jede Berührung von Cornea und Conjunctiva!) und fortgesetztes Anblasen des luxirt festgehaltenen Organs am besten im Sonnenlicht. Diese letzte Methode lässt rasch und sicher Grübchen absolut wie die nach Trigeminotomie in rasch zunehmender Zahl und Grösse bis zur Unebenheit der ganzen Cornea hervortreten.[1]) Nach Reposition des Bulbus verschwinden sie mit der Befeuchtung dann wieder bald oder auch langsamer, je nach ihrem Grade. Es genügt indess, nur den Bulbus zu luxiren (am besten in Narkose), oder die Lider einfach weit auseinander zu halten und die Cornea anzublasen, ja selbst nur die Lider auseinander zu halten; nur kommen die Grübchen dann langsamer und in geringerer Zahl.

Durch diese Versuche halte ich auch den directen Beweis für erbracht, dass die Grübchen lediglich durch äussere Einwirkungen entstehen und zwar, wie auch schon Feuer und E. v. Hippel meinten, durch gar nichts Anderes als durch Vertrocknung.

Damit könnte ich die ganze Frage als erledigt ansehen, indessen habe ich zuletzt noch den Versuch, wenn auch etwas modificirt, selbst ausgeführt, den ich Gaule s. Z. sofort als Experimentum crucis vorgeschlagen, den er aber für technisch unausführbar erklärt hatte. Es handelt sich um die Frage:

3. Treten nach Gangliondurchschneidung noch Grübchen auf der Cornea auf, wenn vorher die nervöse Bahn zwischen Ganglion und Cornea unterbrochen worden war?

Das Experiment hat mir diese Frage mit ja beantwortet. Ich durchschnitt die Cornealnerven am Limbus nach Ranvier; die Cornea wurde unempfindlich, und trotzdem ergab die zweite Durchschneidung im Ganglion die Grübchen ganz wie gewohnt. Damit ist die Verletzung der Ganglienzellen als Ursache der Grübchen wohl gründlich beseitigt.

1) Diesen Versuch habe ich auf dem internationalen Physiologencongress einer Reihe von Theilnehmern vorgezeigt.

4. Mit der Beantwortung der Frage nach der Ursache der Entstehung der Grübchen war die Hauptaufgabe der Nachprüfung dieser Angelegenheit beendet, jedoch schloss ich noch als Nebenaufgabe an die Nachprüfung der Gaule'schen Angaben, ob die Grübchen nur nach Verletzung des ganglιösen Theils des Trigeminus auftreten.

Ich muss auch hier wieder im Gegensatz zu Gaule diese Frage verneinen, weil ich sowohl nach Durchschneidung zwischen Pons und Ganglion (an einer auch mikroskopisch von Zellen freien Stelle), wie nach dem Ranvier'schen Schnitt am Limbus Grübchen erhalten habe, allerdings im letzteren Fall weniger. Dass diese Grübchen bei der nur auf die Hornhaut beschränkten Unempfindlichkeit nur in geringer Zahl auftreten, ist klar, weil eben noch ein recht grosses sensibles Gebiet für Auflösung des Thränen- und Lidreflexes übrig bleibt.

Mit Feststellung dieser Thatsachen fällt wiederum die Gaule-sche Erklärung, während die thatsächlichen Verhältnisse gut mit der Ansicht der Entstehung der Grübchen durch Vertrockung allein stimmen.

Es erübrigt jetzt noch, auf einige Nebenfragen einzugehen, welche die Grübchen betreffen.

So hat Gaule angegeben, dass die Grübchen nur dann persistiren, wenn der Nerv völlig durchschnitten ist, dass sie dagegen bei unvollständiger Trennung desselben wieder verschwinden (Centralbl. f. Phys. 1891 Bd. 5 No. 15 S. 412). Er erklärt dies Phänomen (ibid. No. 16 S. 451) durch die plexusartige Verbindung der intracornealen Nerven, welche eine Wiederherstellung der nervösen Verbindung auf Umwegen gestatte, eine Erklärung, welche übrigens im Widerspruch steht mit der Gaule'schen Theorie von der Nekrose der Epithelien durch Stoffverlust auf der Bahn des Nerven in Folge des Fortbestehens der Ganglienzellenwunde. Was sollen die nervösen Nebenwege nützen, wenn die Ganglienzellenwunde offen bleibt?

Mir selber sind diese eben beschriebenen Vorgänge auch öfters vorgekommen, stets habe ich jedoch, wenn die Grübchen wieder verschwanden, auch eine Wiederkehr der Sensibilität bis

zur Auslösbarkeit des Lidschlags nachweisen können. Ich erkläre daher das Phänomen anders und, wie ich glaube, auch einfacher dadurch, dass mit der partiellen Trennung der Nerven zugleich eine temporäre Ausserfunctionssetzung des ganzen Ophthalmicus in Folge von Quetschung einherging und damit eine Insensibilität der Cornea mit ihren sofortigen Folgen der Vertrocknung und somit der Grübchenbildung durch Sistirung der reflectorischen Auslösung der Thränensecretion und des Lidschlags. Als sich die nicht zerschnittenen Fasern wieder erholt hatten, kehrte die Empfindlichkeit zurück und damit schwanden auch die Folgen des Verlustes derselben.

Gaule betont freilich das Verschwinden der Vertrocknung, ohne dass das Gefühl in der Cornea und Lidschlag wiederkehre (Centr.-Bl. f. Phys. Bd. 5 No. 16 S. 415). Ich konnte das nicht sehen, wohl aber, dass das wiedergekehrte Gefühl so stumpf war, dass bei längerer Berührung der Hornhaut der Lidschlag erfolgte. In solchen Fällen kann bei der Prüfung mit nur kurzdauernder Berührung die geringe Empfindlichkeit wohl unbemerkt bleiben, dennoch aber wohl für die Wiedererregung der Thränensecretion vielleicht genügen.

Noch ein Argument führt, wie wir oben gesehen, Gaule gegen die reine Vertrocknung an (a. a. O. No. 15 S. 415) und zwar speziell Feuer gegenüber: es sei sonderbar, dass, wenn die Vertrocknung primär sei, nur einzelne Stellen im Gegensatze zu der übrigen ganzen Membran vertrocknen sollten und binnen so kurzer Zeit.

Meiner Ansicht nach bietet diese Erscheinung keine so grosse Schwierigkeit für die Erklärung. Dass die Vertrocknung recht schnell und zwar auch gerade fleckweise auftritt und dabei so intensiv, dass Grübchen genau wie bei Gangliotomie entstehen, haben meine reinen Vertrocknungsversuche bei unberührtem Trigeminus bewiesen, und dass beim Trocknen einer nassen, aber nur von einer dünnen Flüssigkeitsschicht bedeckten Fläche an vielen Stellen eine Vertrocknung eintreten kann, während andere noch nass sind, dass die Trockenheit zuerst insulär in solchen Fällen aufzutreten pflegt, zeigt doch jeder flache, an der freien Luft trocknende nasse Gegenstand. Offenbar ist die Verdunstung der Flüssigkeit an verschiedenen Stellen trotz anscheinender

Gleichheit der letzteren thatsächlich doch verschieden. (Vergl. trocknende Pflastersteine.)

Was endlich die histologischen Befunde Gaule's betrifft, so erscheinen dieselben, soweit ich sie ohne detaillirte eigene Anschauung beurtheilen kann, in objectiver Hinsicht durchaus plausibel — aber sie bilden keine Stütze für seine Deutung. Fleckweisse Nekrosen können ganz gut durch Vertrocknung erklärt werden; diese Aetiologie der Nekrose ist für die Cornea bekannt, die neurotische Nekrose ist dagegen bis heute nur behauptet, nie bewiesen worden. Die Wucherungen in der Umgebung der Nekrose, inclusive der bereits von Stricker und Klebs[1]) bei Keratitis beschriebenen Proliferation des Endothels der Descemeti[2]) sind reactive zum Theil auch regenerative, wenn auch nicht immer erfolgreiche, Processe, die der Pathologie so geläufig sind wie die Infiltration mit entzündlichem Exsudat. Dass die Gerinnbarkeit des Humor aqueus sich ändert, dass er Niederschläge auf der Cornea absetzt, liesse sich durch Beimischung entzündlichen Exsudats erklären — wobei ich jedoch nicht verschweigen will, dass allerdings 2 Stunden (Centralbl. f. Phys. 1891 Bd. 5 No. 15 S. 413) nach der Neurotomie doch recht früh für solche Beimischung erscheinen.

Auch der Uebergang dieser kleinen Nekrosen in die eigentliche sogenannte Keratitis, den ja Gaule ausdrücklich betont, und welche, wie wir seit Senftleben wissen, ja im Wesentlichen Nekrose, nicht Entzündung ist und nach Gaule selbst ja wesentlich äusseren Schädlichkeiten ihren Ursprung verdankt, spricht doch meiner Ansicht nach nicht für eine andersartige Aetiologie und Pathogenese jener Grübchen und der schwereren späteren Affection.

Ueberdies äussern sich die verschiedenen Autoren verschieden über das Verhältniss der Grübchen zur eigentlichen Keratitis. Nach den Einen (Decker S. 49, E. v. Hippel S. 30) ver-

1) Stricker und Klebs, cit. nach v. Recklinghausen. Allgem. Pathol. S. 229.

2) Vgl. auch Alt: Compendium der normalen und path. Histologie des Auges. Wiesbaden 1880, S. 19 Fig 5. Alt spricht vom Cornealabscess.

schwinden sie wieder und später fängt dann die Keratitis an, nach Anderen (Feuer, Gaule) gehen diese kleinen vertieften Flecke in die Keratitis, d. h. die grobe Nekrose über. Ich kann mich wesentlich für die letzte Deutung entscheiden, obschon das erste Bild auch vorkommen kann. Bei dem Uebergang der Grübchen in die grobe Nekrose sieht man dieselben besonders im Centrum an Zahl und Grösse zunehmen, wie es auch Decker und Gaule beschreiben und es der erstere abbildet, dann confluiren sie daselbst zu einem grösseren vertieften Fleck, wie ihn Gaule auch erwähnt, der trocken wird (Mumifikation Feuer's) und den Anfang des groben Nekroseherds der sogenannten Keratitis darstellt. Dies spricht vollkommen für die aetiologische und genetische Zusammengehörigkeit von initialen Grübchen und späterer gröberer Veränderung. Sie können aber auch wieder verschwinden, und die grobe Veränderung kommt dann als Trübung nach.[1])

Auch die Theorie der Nekrose, d. h. der Ursache des Verschwindens des Chromatins in den todten Zellen und der Hyperchromatose der wuchernden Nachbarzellen, welche Gaule (Centr.-Bl. f. Phys. Bd. 5 1891 No. 16 S. 454) aufstellt, scheint mir anfechtbar und recht gezwungen. Er hält den Schwund des Chromatins für das Primäre, für eine directe Folge der Ganglionverletzung, bewirkt durch ein übermässiges Abfliessen dieser Stoffe durch die Nervenbahn, die Nekrose sei erst die Folge dieses Chromatinverlustes. Umgekehrt würde in denjenigen Hornhautzellen, deren Nerven ausserhalb der Ganglienzellen, also im Verlauf der Faser durchschnitten worden, das Chromatin (also gleichsam in Folge der Unterbrechung der Leitungsbahn mit Schluss derselben) abnorm retinirt Diese Erklärung soll natürlich nnr eine Hypothese sein (vgl. oben Note 1 auf S. 1), genügend begründet erscheint sie jedoch nicht. Andererseits ist es uns seit den Arbeiten Weigert's in der Pathologie längst als ganz sicher bekannt, dass in nekrotischen Zellen — ganz einerlei, welche Ursache den Zelltod bereitet hat —, wenn

1) Ich möchte vermuthen, dass in dem ersten Falle die Vertrocknung (Feuer), in dem zweiten das Trauma (Senftleben) die Hauptursache für die Keratitis (siehe Nekrose) ist.

sie der Einwirkung des Gewebssaftes (Lymphe) ausgesetzt bleiben, ein Schwund des Chromatins regelmässig stattfindet. Das ist ein vielfach bewiesenes Factum, und wir benutzen es direct zur Stellung der mikroskopischen Diagnose der Nekrose. Dass in der Umgebung von Nekrosen Gewebswucherung nicht auf sich warten lässt, haben wir bereits oben angeführt, und dass dieselbe mit Kerntheilung und in Folge davon mit Hyperchromatose verbunden ist, ist auch bekannt.

Folglich steht der rein hypothetischen Erklärung Gaule's eine durch Thatsachen wohl gestützte und, wie ich glaube, weit einfachere andere Deutung entgegen, welche sich auch sehr gut mit der Annahme einer einfachen Vertrocknungsnekrose verträgt.

Endlich lässt sich der ganzen Theorie der neurotischen Necrose gegenüber noch die Frage aufwerfen: warum kommen diese Grübchen denn nur auf der Cornea, nicht auch auf der Conjunctiva und Sclera, warum nicht auch auf der äusseren Haut, auf der Schleimhaut von Nase und Mund zu Stande? Dieser Einwurf ist, was die Keratitis betrifft, alt und von keinem Geringeren als Virchow[1]) erhoben, er lässt sich auch ebenso gut auf die Grübchen ausdehnen. Die Geschwüre an Lippen, Mund und Zunge, deren rein traumatische Natur doch sonnenklar[2]) liegt, will doch Gaule gewiss nicht etwa in Analogie setzen, wenigstens thut er es nirgends.

Dass Gaule trotz Vernähung der Lidspalte die Nekrosen etc. gefunden hat, bin ich geneigt daraus zu erklären, dass ich vermuthe, dass er die Vernähung erst nach der Neurotomie ausgeführt, nicht, wie Gudden, vorher. Dass die Vertrocknungseffecte, wenn sie noch nicht zur Nekrose geführt haben, schwinden können, dass sie aber dazu gewisse Zeit brauchen, darauf hat Feuer ausdrücklich hingewiesen. So erklärt es sich, dass auch am vernähten Auge Cornealveränderungen vorhanden sein

1) Virchow, sein Archiv Bd. 8 S. 33 u. 34, 1855.

2) Ich lasse die Begründung hierfür fort, weil ich jetzt nicht zu viel bringen will und weil ich sie kaum für nöthig halte. Wenn sie doch erforderlich sein sollte, werde ich sie nachliefern. Vorerst verweise ich auf Senftleben, mit dessen Erfahrungen auch die meinigen übereinstimmen.

können. Indess ist dies Urtheil kein definitives, weil Gaule sich über die Art der Vernähung nicht detaillirt ausspricht.

B) Sind die Ursachen der eigentlichen sogenannten Keratitis (rectius Nekrosis) neuroparalytica äussere, oder ist sie directe trophische Folge der Neurotomie?

I. Literarisch-kritischer Theil.

Die Entstehung der Erklärung der trophoneurotischen Ursache der Keratitis und der Werth ihrer namentlich ursprünglichen Begründung.

Die Geschichte der Trigeminusheratitis ist so gut und ausführlich von Schiff[1]), Eckhard[2]) und E. v. Hippel dargestellt worden, dass ich im Allgemeinen auf diese Autoren verweisen kann.

Speciell will ich nur hervorheben, dass Magendie[3]) gleich von Anfang zu dem Gedanken gelangte, die Augenveränderung von der Vertrocknung abzuleiten (Journ. de phys. t.4 1824 p. 179), also auf Grund eines wohl damals schon als Ursache einer Cornealzerstörung geläufigen Vorgangs, dass er aber von dieser Ansicht abkam, weil ihm die Facialisdurchschneieung und die Exstirpation der Thränendrüse nicht das gleiche Resultat wie die Trigeminuslähmung ergaben. Durch die Ergebnisse kam er per exclusionen auf die trophoneurotische Erhlärung. Uebrigens fand er mit derselben keinen vollen Anklang, denn viel später hatte er dieselbe noch gegen Einwürfe Gerdy's, der für die Vertrocknung eintrat, in der Académie de médécine zu vertheidigen. Magendie führt gegen seinen Gegner seine alten Versuche, ferner Versuche der Exstirpation des Lides und die menschliche für die Cornea gewöhnlich unschädliche Facialislähmung an[3]). (S. 352 und 353.)

Ich glaube, dass diese von Magendie geschaffene Grundlage und die Thatsache, dass es sehr schwer ist, dem gefühllosen Auge einen sicheren, ausreichenden Schutz zu geben (weil z. B., wie es Schiff ergangen ist — a. a. O. —, das Vernähen der Lider

1) Unters. z. Phys. d. Nervensystems. Frankfurt a. M., 1855.

2) Beitr. z. Anat. u. Physiol. Giessen 1888, Bd. 12.

3) Magendie, Vorlesungen über das Nervensystem. Deutsch von Krupp. Leipzig 1841, S. 352.

in Folge noch nicht genügend vervollkommneter Technik nichts nützte — vergl. Snellen und Feuer), und, weil es fast unmöglich ist, ein empfindliches Auge so aller Schutzmittel zu berauben, dass es den äusseren Schädlichkeiten völlig preisgegeben ist (vergl. Gudden), Schuld daran gewesen sind, dass bis auf Snellen die trophoneurotische Theorie alleinherschend blieb, und dass sie heute noch nicht alle Anhänger verloren hat. Die Geschichte der Medicin zeigt, wie fest ein Irrthum haftet, wenn er einmal historisch geworden ist, und wie viel mehr Misstrauen stets einer neuen Lehre gegenüber wach ist, als einer alten, die ohne genaue Prüfung ihrer Grundlagen unwillkürlich als acceptirt gilt und stets weiter überliefert wird. Magendie's Deutung selbst ruht nur auf einem Beweis per exclusionem und dieser wiederum auf der Wirkungslosigkeit der Facialislähmung, der Thränendrüsen- und Lidexstirpation, welch' letztere auch A. v. Graefe als Argument benutzt.

Nun lässt es sich aber leicht zeigen, wie hinfällig diese drei Controlversuche sind.

a) Die Facialisdurchschneidung: ein Mensch mit Facialislähmung pflegt keine Keratitis zu bekommen, weil er bekanntlich das Auge nach oben rollt und es dadurch passiv vom oberen Lid decken lässt.[1]) Das Kaninchen ist bekanntlich noch besser dran, weil es das Auge mit dem Retractor zurückzieht und dadurch die Nickhaut vorschnellen lässt. Wird diese entfernt, so gewinnt der Retractor rasch eine so bedeutende Stärke, dass er den Bulbus so tief hineinzieht, dass er immer tiefer als normal liegt und bei Berührung noch tiefer, so dass die Lider coulissenartig sich passiv vorschieben und das Auge fast ganz verdecken (Gudden). Ich kann diese Gudden'sche Erfahrung auf Grund eigener Prüfung völlig bestätigen, sowohl für das Auge mit wie ohne Nickhaut. Ich konnte von Tag zu Tag den Fortschritt dieser Retractorwirkung verfolgen und sah, wie die

1) Ausnahmsweise kann ein Versagen dieser Compensation eintreten. Mein Freund, Prof. Arnold Cahn in Strassburg, beobachtete einen Patienten mit Facialislähmung, welcher Cornealaffection hatte, die erst zurückging, als er das Nachobenrollen des Bulbus gelernt hatte (mündliche Mittheilung).

anfänglich geringe Vertrocknungsaffection der Cornea — die Grübchen — (s. o.) bald schwindet. Augenblicklich besitze ich solch ein Thier, an dem ich vor einem Jahr die Operation ausgeführt habe und welches diese Erscheinungen prächtig zeigt. Ich kann also nicht wie Gaule, finden, dass Gudden, indem er sich mit der Retractorwirkung beruhigt hat, im geringsten unrichtig argumentirt hätte.

b) Dass die Exstirpation der Thränendrüse keine Vertrocknung des Auges nach sich zieht, ist allgemein bekannt (vgl. Feuer S. 81).

c) Dass die Abtragung der Lider nicht mehr gegen den Einfluss äusserer Schädlichkeiten angeführt werden darf, geht aus den Versuchen Feuer's (l. c. S. 77—81) hervor, welcher durch Excision derselben, sowie durch genügendes Auseinandernähen die analoge Hornhautaffection am sensibeln Auge erzielen konnte.[1])

Es kommt mir hier nur darauf an, die heutige totale Ungültigkeit der historisch gewordenen Basis der trophoneurotischen Theorie zu zeigen, und verweise ich, was die thatsächliche experimentelle Nachprüfung der Frage anbetrifft, auf die ausgezeichneten Arbeiten Gudden's, sowie auf die vielfachen guten Untersuchungen Senftleben's, Feuer's und E. v. Hippel's, wie auch auf Ranvier's Nachweis der Unschädlichkeit der Durchschneidung der Hornhautnerven allein, welche meiner Ansicht nach den ganz sichern Beweis erbringen, dass die Affection lediglich äusseren Einwirkungen ihre Entstehung verdankt. Damit stimmen auch die Beobachtungen am Menschen, welche zeigen, dass bei genügendem Schutz der Cornea — durch Brille, Ptosis — die Keratitis bei Trigeminuslähmung völlig ausbleiben kann (vgl. Rhein[2]), bestätigt durch die Resultate der

1) Seitdem habe ich auch diesen Versuch modificirt (Luxation des Bulbus und Fixation desselben durch Verengerungsnaht der Lidspalte hinter ihm) mit dem gleichen Erfolge wiederholt. (Anm. bei der Correctur).

2) Rhein, Ueber Keratitis neuroparalytica. Diss. Bonn 1880, unter Sämisch gearbeitet. — S. daselbst auch die beiden von v. Graefe und von Sämisch beschriebenen Fälle von Trigeminuslähmung ohne Keratitis bei gleichzeitiger Lähmung des Oculomotorius. niEen analogen habe ich seitdem in der Praxis von Collegen Bösch (St. Fiden) zu seciren Gelegenheit gehabt.

neuerdings öfters ohne Schaden für das Auge chirurgisch ausgeführten Excisionen des Ganglion Gasseri und durch den Erfolg der Lidvernähung (Horner[1]), unter welcher die Affection zurückging. Ich weiss sehr wohl — um Einwendungen sofort die Spitze abzubrechen —, dass auch trotz der künstlichen Schutzmittel, ja trotz Ptosis bei gleichzeitiger Oculomotoriuslähmung (Vetsch), Keratitis erfolgen kann, das beweist aber gar nichts, denn ein Schutzmittel kann versagen, wenn aber die Aufhebung der Innervation die Ursache wäre, so wäre die Keratitis eben deren absolut unvermeidliche Folge. Die Detailfrage, ob die Vertrocknung oder das Trauma ev. als Begleiterscheinung eine Infection die aetiologische Hauptrolle spielt, beabsichtige ich hier nicht zu erörtern (vgl. hierüber E. v. Hippel). Desgleichen gehe ich auf die Frage nicht genauer ein, ob die Cornea in Folge der Neurotomie durch den Wegfall ihrer Nerven nur vulnerabler geworden, sei es nun, dass man die Ursache dieser angenommenen Resistenzverminderung in vasomotorischer Lähmung (Schiff) oder in trophischen Nervenbeziehungen sucht. Ich will hierüber nur das eine bemerken, dass ich für das Kaninchen die Schiff'sche Erklärung auf Grund meiner eigenen Erfahrung nicht bestätigen kann (s. u.), dass ich aber für Hunde, an welchen er arbeitete und von denen er mir 1892 ein Exemplar mit insensibelem aber normalem Bulbus bei vollständiger alter Trigeminotomie gütigst demonstrirte, keine eigene Erfahrung besitze. Was das Kaninchen anbetrifft, so scheint mir nach Gudden[2]) und Bordoni[3]), Feuer[4]), Senftleben[5]) die

College Vetsch (St. Gallen) hat über seinen Fall mit entgegengesetztem Resultat im hiesigen städt. ärztl. Verein berichtet. Er hat jedoch nicht den Anfang der Keratitis, sondern nur Phthisis bulbi selbst beobachtet. Betr. hier nicht im Einzelnen angegebenen Literaturstellen vgl. v. Hippel u. Eckhard.

1) Horner, Corresp.-Bl. f. Schweizer Aerzte, 1875, Jahrg. 5 S. 34 und 1873, Jahrg. 3 S. 670.

2) Gudden, Ueber die neuroparalytischeEntzündung. Vortrag gehalten auf der 57. Vers. deutsch. Naturf. u. Aerzte zu Magdeburg 1884, Tagebl. S. 265, cit. nach Gudden's gesammelten Abhandlungen, Wiesbaden 1889 S. 194 ff.

3) Bordoni-Uffreduzzi, Sul decubito. Estratto dal Giornale della R. Accad. di medicina di Torino. Fasc 9.—10. Settembre — Ottobre 1884.

4) Feuer, Sitz.-Ber. d k. Ak. zu Wien. Math.-naturw. Kl. 74, 3. Abth. 1876.

5) Senftleben, Virchow's Archiv Bd. 65, 1875 und Bd. 72.

Annahme einer besonderen Vulnerabilität des sensibel gelähmten Auges, obschon eine solche nach den neueren Versuchen Samuel's am Kaninchenohr nicht undenkbar wäre — natürlich auf Basis vasomotorischer, nicht trophischer Nerven, also im Sinne von Schiff's Ansicht —, weder bewiesen noch erforderlich zu sein.

Ich will vielmehr im Folgenden nur über zwei von mir ausgeführte, in ihrer Anordnung neue und, wie mir scheint, besonders beweisende Versuche berichten.

II. Experimentell-kritischer Theil.

1. Versuch 16. (Protokollauszug.) Einem Kaninchen, welchem, ehe es die Augen geöffnet, das rechte Auge nach Gudden durch künstliches Anchyloblepharon verschlossen worden war, wurde, als es ca. 1 Jahr alt war und mehrfach geboren hatte, am 10. V. 93 der rechte Trigeminus (Assistent Coll. Carl Meyer) durchschnitten. Es trat Gefühllosigkeit im Gebiete des I. und II. Astes, nicht aber in dem des III. ein. Am 13. V. Ulcus an der r. Oberlippe. Am 20.—22. V. wird eine schwache sensible Reaction vom vorderen Theil der Lidvereinigungsnarbe, aber nicht regelmässig ausgelöst. (Diese Stelle schien auch schon direct nach der Neurotomie nicht ganz sicher insensibel). Später heilte das Lippenulcus.

Am 14. VI. 94 — also ein Jahr nach der Neurotomie als das Thier ca. 2 Jahre alt war — wurde mit Coll. O. Gsell die Prüfung der Sensibilität genau wiederholt: oberes Lid und Narbe besonders vorn empfindlich; Nase gar nicht empfindlich; Kopf über dem Auge empfindlich; unteres Lid unempfindlich. Darauf wurde die Lidnarbe weit gespalten und die Cornea freigelegt: sie war absolut intact, auch ohne Grübchen, feucht Das Auge wurde vom Thier offen gehalten. Die Prüfung der Sensibilität der Cornea ergab deren absolute Unempfindlichkeit, nur von einer vorn und unten gelegenen Stelle erfolgte schneller Reflex fast regelmässig. Darauf wurden die Lider durch Vernähung von Conjunctiva und äusserer Haut möglichst gut umsäumt und ein Hautlappen hinter dem Auge mit der Basis nach oben umschnitten, horizontal gedreht und zur Erweiterung der sonst zu engen Lidspalte

hinten eingepflanzt. Dieser Plastik fielen die Augenzweige des Facialis meist zum Opfer, denn die Sensibilitätsprüfung gibt jetzt zwar das gleiche Resultat wie oben, aber wesentlich mit Retractorreflex. Auf der Cornea alsbald Haare, die nicht durch Lidbewegung entfernt werden. Der r. Bulbus prominirt weniger als der l.

Diese Operation war Vormittags 10½ Uhr gemacht worden. Nachmittags 5¾ Uhr Cornea, soweit sie frei liegt, d. h. soweit sie die Nickhaut nicht bedeckt (bes. hinten) matt, leicht rauh, wie fein granulirt, trocken, aber ohne Grübchen. Auf Blasen wird die Mattheit noch deutlicher, und es erfolgt kein Lidschlag. Am folgenden Tage wird zuerst Trübung wahrgenommen, und weiterhin nimmt die typische Keratitis ihren Verlauf, am 30. Perforation der Cornea, dann entsteht Staphylom, am 2. VII. heftige Blutung aus dem Bulbusinnern in Folge einer Reinigung, Evisceration, Tamponade und später Enucleation. Das Thier hatte ich den Herren Coll. Dir. Vonviller, Egloff, Custer, Gsell, Déteindre und Bryner demonstrirt.

Das Sectionsprotocoll ging leider verloren, doch ergab die mikroskopische Untersuchung des Trigeminus an Längsschnitten, dass derselbe partiell im gangliösen Theil des vereinigten 1. und 2. Astes theils zerschnitten, theils zerquetscht und ausserdem noch central vom Ganglion partiell zerquetscht war.

Dieser Versuch zeigt also, dass eine Keratitis nach Trigeminotomie über ein Jahr lang durch äusseren Schutz nach Gudden's Vernähungs-Methode verhindert werden kann, dass sie aber nach Beseitigung des letzteren sofort in schwerster Form, sogar trotz unvollkommener Trennung der Nerven einsetzt, und das Alles bei einem 2 Jahre alten Thiere grosser Rasse. Ich glaube, dass Niemand in diesem Ergebnisse etwas Anderes als eine glänzende Bestätigung der Annahme äusserer Ursachen der Keratitis und ganz besonders eine völlige Bestätigung der Gudden-schen Ansicht gegenüber der Gaule'schen sehen kann.[1])

1) Dieser Versuch widerlegt auch für das Kaninchen die allerdings am Hunde gemachte Erfahrung Schiff's, dass ein neuroparalytisches Auge nur innerhalb einer gewissen Zeit nach der Trigeminotomie — so lange vasomotorische Lähmung bestünde — auf die äusseren Schädlichkeiten mit Keratitis reagire (s. o.).

2. Habe ich auch noch das von mir für die Grübchen vorgeschlagene Experimentum crucis auch auf die Keratitis selbst angewandt. Ich durchschnitt (Vers. 62) einem Kaninchen auf beiden Corneae die Nerven am Limbus nach Ranvier und führte dann rechts, woselbst totale Anästhesie der Cornea aufgetreten war, die Trigeminotomie aus. Die Folgen waren: Insensibilität im Gebiete des I. und II. Astes, Grübchen und typische Keratitis schwerster Form.

Das Thier habe ich den Herren Collegen Dir. Vonviller, Déteindre, Müller und Reichenbach jun. gezeigt.

Durch diesen Versuch, welcher klar beweist, dass die Keratitis neuroparalytica nach intracranieller Trigeminotomie prompt eintritt, obgleich man vorher durch den Ranvier'schen Schnitt die Verbindung zwischen der intracraniellen Durchschnittstelle des Trigeminus und der Cornea unterbrochen hatte, halte ich auch jeden Rest einer Stütze der neurotrophischen Theorie für beseitigt.

Im Vorhergehenden wird man vielleicht vermissen, dass ich auf die Frage, ob ein Unterschied im Verlauf der Keratitis bei Durchschneidung im oder central vom Ganglion nicht eingegangen bin. Ich halte eine Entscheidung derselben auf Grund eigener genügender Erfahrung noch nicht für möglich und werde an dieser Frage weiter arbeiten. Möglicherweise bedingt der Schnitt central vom Ganglion unter Umständen einen milderen Verlauf, vielleicht in Folge geringerer Ausbildung oder Fehlens des sonst nach Trigeminotomie meist eintretenden Exophthalmus. Wenn sich dies vielleicht auch herausstellen sollte, so hat dies Factum durchaus nichts mit Gaule's Deutung und Theorie zu thun, wie mit genügender Klarheit aus meinen früheren Auseinandersetzungen zu erkennen sein dürfte.

Den Magendie'schen Versuch — Localisation der Keratitis am oberen hinteren Theil der Cornea nach retroauricularem Einstich — kann ich übrigens im Sinne Schiff's auf Grund eigener Nachprüfung bestätigen.

Die Schlussfolgerung meiner Arbeit ist:

Alle Veränderungen der Hornhaut nach Trigeminuslähmung sind nur Folgen äusserer Einwirkungen auf das in Folge seiner Unempfindlichkeit ungeschützte Auge; dies gilt sowohl von den geringen initialen Läsionen (Grübchen, mikroskopischen Nekrosen), welche speciell die Folgen der Vertrocknung sind, wie von der sogenannten Keratitis (der groben Nekrose).

Noch ein Wort über den Decubitus, den Gaule (Centralbl. f. Phys. 1892, Bd. 6 No. 13 S. 367) zum Vergleich heranzieht. »Es könnte Jemand kommen und sagen,« sagt Gaule, der Decubitus ist einzig die Folge des Druckes. Nehmen Sie den Druck weg, so schwindet auch der Decubitus. ..... Wir würden aber diesem Jemand doch antworten: Nun gut, so erkläre du uns, warum bei so vielen gesunden Menschen und Thieren der Druck keinen Decubitus macht, warum der betroffene Mensch oder dieses Thier selbst so viele Jahre lang seine Haut drücken konnte, ohne dass die Ernährung derselben litt und warum, sobald sein Rückenmark durchschnitten, zerquetscht oder erkrankt ist, auch der nach Möglichkeit gemilderte Druck eine Ernährungsstörung der Haut herbeiführt. Da muss doch etwas in den Lebensbedingungen geändert sein, und die Quelle dieser Aenderungen muss in dem liegen, was in der innern Organisation verändert wurde, also in dem Nervensystem?«

Hierauf ist einfach zu antworten:

1. Dass Gaule nur den Decubitus nach Affectionen des Nervensystems zu kennen scheint und nicht den ebenso häufigen bei Geschwächten und schlecht Genährten, an mangelhafter Circulation leidenden Schwerkranken aller Art, besonders solchen, deren Haut durch Excremente noch ausserdem verunreinigt wird, deren Nervensystem aber ganz gesund ist. Diese Thatsachen beweisen das gar nicht seltene Vorkommen des Decubitus ohne jede Störung der Innervation.

2. Dass es Gaule unbekannt ist, dass sowohl bei Nervengesunden, wie überhaupt nicht allgemein, geschweige den Schwerkranken, recht oft Decubitus rein in Folge lokalen Drucks eintritt, z. B. bei schlecht angelegten Verbänden oder gegen die Haut angedrängten Knochenbruchenden.

3. Dass Gaule nicht zu wissen scheint, dass die Beseitigung des Druckes, d. h. des irgendwie länger dauernden und stärkeren, den Decubitus bei gelähmten Menschen wie Thieren in einer sehr grossen Zahl von Fällen verhindern oder sogar, wenn er schon besteht, zur Ausheilung bringen kann (Gudden a. a. O. auf Grund 35 jähr. Erfahrung, vgl. auch die von Bordoni S. 24 angeführten guten Resultate, welche Morselli durch die Wiederholung der Gudden'schen Vorschriften in sehr kurzer Zeit in der von ihm geleiteten Anstalt erzielte).

Hieraus folgt, dass der Decubitus Folge einer äusseren, überwiegend mechanischen Schädigung, des Druckes, ist, welcher bei den Gelähmten und Empfindungslosen, wenn nicht Kunsthilfe eintritt, eben weit länger und stärker auf die einzelnen Stellen einwirkt, als bei Gesunden und weit stärker, als die Gewebe es vertragen können. Das letztere Missverhältniss wird allerdings eventuell noch gesteigert durch die Abmagerung, welche die Compression der Weichtheile spec. der Haut zwischen Knochen und Körperunterlage vergrössert, durch die schlechte Ernährung des Gewebes selbst bei allgemeiner Ernährungsstörung, durch schlechte Circulation, welche von der Schwächung des Herzens wie von vasomotorischen (nicht »trophoneurotischen«) Störungen herrühren kann, und durch die Haut verunreinigende, anätzende excrementielle Producte bei Incontinenz.

Azimuthaler Inductionsapparat.

Von

Leo Morochowetz

in Moskau.

Der von uns construirte azimuthale Inductionsapparat hat den Zweck, die allgemein bekannten Mängel des Inductionsapparates mit ausziehbaren Spulen, des sogenannten Schlittenapparates von Du-Bois Reymond zu beseitigen.

Die schon längst beobachtete Bedeutung des Winkels, unter welchem die Axen der Spiralen sich in irgend einem Inductionsapparate schneiden, gab unlängst Veranlassung zu einer exacteren Untersuchung des betreffenden Gegenstandes bezüglich der Anwendung des Du-Bois Reymond'schen Apparates. [1])

Bowditch näherte die secundäre Spirale des Schlittenapparates der primären nur soweit, um noch die Rotation der ersteren um die verticale Axe, die durch die Mitte der horizontalen Axe hindurchgeht, bewerkstelligen zu können und bemerkte dabei, dass die Stromstärke mit der Zunahme des Winkels, unter welchem die Axen der primären und secundären Spiralen sich befinden, und namentlich ungefähr von 90°—0°, proportional dem Cosinus des Winkels wächst; die Nullstellung entspricht der Congruenz der beiden Spiralaxen.

---

1) Bowditch, Proced. of the american academy of arts and sciences. 1875 Oct. 12.

Um bei der Beurtheilung der Wirkung der Inductionsapparate ausschliesslich die Beziehungen der Winkelgrösse benutzen zu dürfen und die bei gegebenen Spiralen möglichst hohe Stromstärke erlangen zu können, construirten wir einen azimuthalen Inductionsapparat, in welchem der primären Spirale, deren Windungen aus gewöhnlichem für primäre Spiralen gebräuchlichem Drahte bestehen, eine etwa kugelige Gestalt gegeben wurde, indem die Länge der Spirale ungefähr der Breite gleich gemacht wurde. Die primäre Spirale *B* befindet sich frei auf einer verticalen Axe in der canalartigen Höhlung der secundären Spirale *a*, welche letztere der Länge nach dem Durchmesser der primären gleich kommt und zahlreiche Windungen besitzt, die zusammen einen Widerstand von 1000 Ohm ausmachen. Der Gesammtwiderstand ist in 5 concentrische Lagen zu je 200 Ohm eingetheilt, die man vermittelst eines Schlüssels je nach Bedarf einzeln oder alle zusammen einführen kann.



Fig. 1.

Die primäre Spirale ist um eine verticale Axe vermittelst einer unendlichen Schraube drehbar, wobei man die Winkel an einem Bogen mit Gradeintheilungen ablesen kann; der Bogen ist an der primären Spirale und der zugehörige Zeiger an der secundären Spirale befestigt. Die Axen der Spiralen fallen zusammen, wenn der Zeiger auf Null steht. Um den Apparat in Gang zu setzen, wird in die Bahn *f* der primären Spirale ein Neefscher Hammer eingeführt und der Inductionsstrom durch *e* abgeleitet. Zur näheren Prüfung der Beziehung zwischen dem Winkel, unter welchem sich die Spiralen kreuzen und der Stromstärke, benutzten wir das Dynamometer von Giltay, das auf dem Principe von Bellati ruht, nämlich auf der Wirkung der

Inductionsströme auf Nadeln aus Büscheln feiner Eisendrähte.[1]) Der Apparat ist mit einer Scala mit Milli-Ampère-Theilungen versehen; wir fügten noch hinzu einen Bogen mit Gradtheilungen, wobei die Nullstellen der beiden Scalen zusammenfielen.

Wiederholte Beobachtungen ergaben dieselbe Beziehung zwischen den Winkeln der Spiralaxen und den Stromstärken, wie die von Bowditch gefundene.

In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse von zehn Beobachtungsreihen angeführt: in der ersten Columne befinden sich die Winkelgrössen der Axenspiralen, in der zweiten die ihnen entsprechenden Cosinuse, in der dritten die Zahl der Milli-Ampère nach den Angaben des Giltay'schen Dynamometers, in der vierten die Zahl der Milli-Ampère, berechnet nach einer der Angaben der dritten Columne, und zwar 0,60, die fett gedruckt ist. In den übrigen Columnen sind dieselben Daten für die anderen Beobachtungen angeführt, wobei I—IV der ersten, der primären Spirale am nächsten liegenden Lage entsprechen, VII der zweiten, VIII der dritten, IX der vierten und X der fünften Lage.

Aus der Betrachtung der Tabelle folgt a) wenn das Dynamometer eine bestimmte Stromstärke für irgend eine Lage der Spiralen anzeigt, so können sämmtliche übrige Werthe nach der einfachen Proportion $x : a = \cos x : \cos a$, z. B. $x = 0,60 \times 0,77 / 0,64 = 0,72$ berechnet werden;

b) wenn man beim Azimuth 0° durch Einführen in die primäre Spirale einer entsprechenden Potentialhöhe und eines Widerstandes die Angabe des Dynamometers gleich 1 macht, so wird die Stromstärke für sämmtliche übrige Lagen der Spiralen in absoluten Grössen der entsprechenden Cosinuse ausgedrückt;

c) das Gesetz ist gültig, sowohl für die nächsten, sowie für die entfernteren Lagen der secundären Spirale.

Endlich bleiben die Angaben des Dynamometers bei stufenweiser Einführung der Lagen im Allgemeinen gleich den Angaben der einzelnen Lagen.

---

1) Giltay, Wiedemann's Ann. 1885 Bd. 25 S. 325; Bd. 50, 1893.

Milliampère in den Angaben des Dynamometers.

Azimuthe in Graden	Cosinuse	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX		X	
		Beob.	Ber.	Beob.	Ber.	Beob.	Ber.	Beob.	Ber.	Beob.	Ber.	Beob.	Ber.	Beob.	Ber.	Beob.	Ber.	Beob.	Ber.	Beob.	Ber.
90	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000	0,000
80	0,17	0,15	0,16	0,10	0,12	0,11	0,12	0,06	0,08	0,13	0,16	0,20	0,22	—	0,07	—	0,04	—	0,03	—	—
70	0,34	0,35	0,32	0,21	0,24	0,24	0,24	0,15	0,16	0,32	0,32	0,45	0,44	0,13	0,14	0,08	0,09	0,04	0,05	—	—
60	0,50	0,50	0,47	0,35	0,37	0,35	0,37	0,24	0,23	0,50	0,48	0,65	0,65	0,22	0,20	0,13	0,13	0,07	0,08	—	—
50	0,64	0,60	0,60	0,47	0,46	0,47	0,46	0,30	0,30	0,63	0,60	0,80	0,83	0,27	0,26	0,18	0,17	0,10	0,10	—	—
40	0,77	0,70	0,72	0,55	0,55	0,56	0,55	0,36	0,36	0,73	0,73	0,98	0,99	0,31	0,31	0,21	0,20	0,12	0,12	0,11	0,10
30	0,87	0,80	0,82	0,61	0,62	0,62	0,62	0,45	0,41	0,80	0,82	—	—	0,35	0,35	0,23	0,23	0,14	0,14	0,115	0,115
20	0,94	0,90	0,88	0,65	0,67	0,65	0,67	0,47	0,44	0,86	0,89	—	—	0,38	0,38	0,25	0,25	0,16	0,15	0,12	0,12
10	0,98	—	—	0,72	0,70	0,68	0,70	0,49	0,46	0,90	0,92	—	—	0,40	0,39	0,26	0,26	0,17	0,16	0,125	0,125
0	1,00	—	—	0,75	0,72	0,69	0,72	0,50	0,47	0,92	0,94	—	—	0,42	0,40	0,26	0,26	0,18	0,16	0,13	0,14

Ueber die Einwirkung des überhitzten Wassers auf Eiweiss.

Von
Prof. **E. Salkowski**
in Berlin.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts zu Berlin.)

Die nachfolgende Arbeit datirt, ihrem überwiegenden Theile nach, sehr weit zurück. Sie ist zu einer Zeit entstanden, als die ersten Empfehlungen von Präparaten zu diätetischen Zwecken auftauchten, welche angeblich durch Einwirkung von überhitztem Wasser auf Eiweisskörper dargestellt sind oder von denen man dieses wenigstens annahm, also zu einer Zeit, als die grundlegende Arbeit von Neumeister[1]) über das Atmidalbumin und die Atmidalbumose noch nicht erschienen war und ebensowenig irgendwelche physiologischen Versuche mit den Handelspräparaten, dem Kemmerich'schen und Koch'schen »Fleischpepton« vorlagen.

Wenn die erste Anregung zu meiner Arbeit auch auf einen Zufall beruhte, so interessirte mich der Gegenstand doch bald näher und zwar desswegen, weil er, abgesehen von seinem wissenschaftlichen Interesse einen Theil einer Frage von allgemeinerer Bedeutung darstellt, der Frage nämlich, wie sich die Fleischvorräthe des amerikanischen Continents, speciell Südamerika's, für die europäische Bevölkerung nutzbar machen

---

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 26 S. 57.

lassen. Dass diese Frage von Liebig nur in sehr unvollkommener Weise gelöst ist, bedarf keiner Ausführung. Bei aller Werthschätzung von Liebig's Verdiensten nach dieser Seite hin, wissen wir doch heute und schon lange, dass seine Ansicht, in den löslichen Bestandtheilen des Fleisches stecke der Hauptwerth desselben und die bei der Extraktbereitung bleibenden Rückstände seien »werthlos wie Steine«, eine durchaus irrige war.[1]) Es ist überflüssig, hierauf näher einzugehen, umsomehr, als die Verwerthung dieser Rückstände in der Viehzucht einen enormen Umfang angenommen hat, der Beweis, dass diese Rückstände werthvoll sind, also in allergrösstem Maasstabe geliefert worden ist. Die Frage ist jetzt also nur: ist es möglich, die Rückstände oder das ganze Fleisch in eine für die Volksernährung geeignete Form zu bringen?

Als ein Versuch, die Verwerthung des Fleisches in etwas vollkommenerer Weise herbeizuführen, als dieses Liebig gelungen ist, durfte vielleicht die Darstellung jener sogenannten Fleischpeptone angesehen werden, allerdings nur unter gewissen Voraussetzungen, ja einer ganzen Reihe von Voraussetzungen, welche der Experimentation zugänglich erschienen. Es musste untersucht werden, ob die bei der Einwirkung überhitzten Wassers auf Eiweiss entstehenden Produkte noch nach allen Richtungen hin den Charakter des Eiweiss besitzen, ob sie in so grosser Menge entstehen, dass die Verwerthung des Fleisches in dieser Richtung eine rationelle genannt werden kann, ob sie im Stande sind, das Eiweiss der Nahrung zu ersetzen und ob sie sich für die menschliche Nahrung eignen. Alle diese Fragen waren zu der Zeit, als ich meine Versuche begann, noch ganz unberührt, mit Ausnahme vielleicht der ersten, aber auch diese war weit davon entfernt, gelöst zu sein. Seitdem sind manche Arbeiten erschienen, welche werthvolle Beiträge zur Lösung dieser Fragen darstellen, immerhin darf ich hoffen, dass die nachfolgenden Ausführungen noch einiges Interesse haben werden, wenn

1) Eine nähere Begründung der jetzigen Anschauung findet sich in einer schon 1870 erschienenen Abhandlung von C. Voit. Zeitschr. f. Biol. Bd. 6 S. 354 ff.

auch die Untersuchung noch nicht nach allen Seiten abgeschlossen ist.

Erklärlicher Weise konnte ich zur Beantwortung der oben aufgeworfenen Fragen mich nicht der künstlichen Präparate bedienen, auch nicht in den Fällen, in denen dieses der Natur der Sache nach möglich erschien, da die Darstellungsart derselben — soviel ich weiss —, den industriellen Zwecken entsprechend, nicht vollständig klar gelegt ist, es war vielmehr erforderlich, von selbst dargestelltem Material auszugehen und eventuell parallel damit Beobachtungen an den käuflichen Präparaten anzustellen.

Die Arbeit zerfällt naturgemäss in einen chemischen und einen physiologischen Theil. Dazwischen schieben sich Fäulnissversuche, welche von dem Gedanken ausgehen, dass die Wirkung der Bakterien, ebenso wie sie uns einige Aufklärung über den aromatischen Kern des Eiweissmoleküls gebracht haben, nun auch dazu dienen könnten, über die Gleichartigkeit oder Ungleichartigkeit der Constitution des Eiweisses einerseits und der Produkte der Einwirkung des Wassers auf das Eiweiss andererseits eine Entscheidung herbeizuführen.

I. Chemischer Theil.

Historisches.

Bezüglich der Einwirkung des Wassers bei hohen Temperaturen auf Eiweisskörper lagen zu der Zeit, als ich meine Versuche begann, nur wenige Angaben vor und diese haben ausserdem mit der von mir beabsichtigten Einwirkung des Wassers nur entfernte Beziehungen.

Wöhler, Gmelin, Vogel, Mulder, Hoppe-Seyler[1]) haben constatirt, dass unlösliche Eiweisskörper verschiedener Art sich bei hohen Temperaturen in Wasser lösen und die Lösung eiweissartige Reactionen giebt, resp. dass die löslichen Eiweisskörper sich in entsprechender Weise verändern.

Meissner[2]), welcher Syntonin acht Stunden lang mit Wasser auf 108° erhitzte, schliesst aus seinen Versuchen, dass dabei die-

1) Gmelin-Kraut, Organ. Chemie Bd. 4 S. 2202.
2) Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 3 S. 10 u. 18.

selben Producte entstehen, wie bei der Einwirkung des Magensaftes.

Die Angaben von Lubavin und Koukol-Yasnopolsky berühren den vorliegenden Gegenstand kaum. Lubavin[1]) erhitzte 100 g Serumalbumin mit 1½ l Wasser 26 Stunden lang bei 120—150° im Papin'schen Topf. Da ein dichter Schluss nicht zu erreichen war, so fand sich schliesslich in dem Gefäss »eine braune nach Bouillon riechende Flüssigkeit, die zuletzt sehr stark bis zur dicken Syrupconsistenz eingekocht war; ausserdem hatte sich ein schwarzer amorpher Körper gebildet«. Nach dieser Beschreibung wird man, ohne dabei Lubavin zu nahe zu treten, annehmen dürfen, dass ein Theil der Lösung beim Kochen im Papin'schen Topf eine tiefgreifende Zersetzung erlitten hatte oder, vulgär ausgedrückt, angebrannt war. Die Bemühungen Lubavins gingen im Wesentlichen darauf aus, in der so entstandenen Lösung Leucin und Tyrosin nachzuweisen, was ihm auch gelang. Auf die Eiweisskörper ist Lubavin nicht eingegangen. Weiterhin constatirte Lubavin, dass Caseïn beim Erhitzen mit Wasser bei 200° zehn Stunden lang — Temperaturen, die für meine Versuche ausser Frage lagen — eine tiefgehende Spaltung erfährt unter Bildung von Leucin, Tyrosin, Amylamin und einer harzartigen braunen Substanz.

Auch die an sich sehr interessante Angabe von Koukol-Yasnopolsky[2]), dass Fibrin beim Erhitzen mit Wasser auf 180° Indol liefert, hat mit unserer Aufgabe keine Berührungspuncte.

Beschreibung des angewandten Verfahrens.

Meine Versuche gingen von vornherein auf thunlichste Erhaltung des Eiweissmoleküls aus, ich musste daher eine relativ niedrige Temperatur wählen und die Zeit der Einwirkung beschränken. Das Material, welches ich anwendete, war vorwiegend einerseits möglichst fettfreies und sehnenfreies Rindfleisch, andrerseits Blutfibrin, ersteres mit Rücksicht auf den

1) Hoppe-Seyler, Med.-chem. Untersuchung S. 480.
2) Pflüger's Archiv 1876 Bd. 12 S. 85.

practischen Gesichtspunct und die leichte Zugänglichkeit des Materials, letzteres als Typus des in Wasser unlöslichen Eiweisses überhaupt. Zum Erhitzen diente ein grosser Papin'scher Topf und zwar der sog. Naegeli'sche Dampftopf. In dem Kessel desselben stand ein Dreifuss, dessen Füsse zum Schutz des Kupfers dicht mit Leinwand umwickelt waren. In den Dreifuss passte ein cylindrisches Gefäss aus verzinntem Eisenblech von ca. $2\frac{1}{2}$ l Inhalt, welches mittels eines vorspringenden in der Mitte seiner Höhe befindlichen Randes auf dem Dreifuss ruhte. In den späteren Versuchen wurde ein ebenso gestaltetes, für diesen Zweck besonders angefertigtes Porzellangefäss angewendet. Das Innengefäss enthielt ausser der zu erhitzenden Mischung noch ein in die Mischung versenktes Maximumthermometer, welches seinerseits in einer beiderseits zugeschmolzenen Glashülse steckte. Die Angaben desselben erwiesen sich regelmässig erheblich höher, wie die des im Deckel des Dampftopfes angebrachten Thermometers, auch wenn die Temperatur nur wenig geschwankt hatte. Es ist unzweifelhaft, dass das Thermometer im Deckel nicht tief genug in das Innere des Kessels hineinragte und der Abkühlung durch die Metallmasse des Deckels unterlag. Durchschnittlich zeigte das Maximumthermometer 8—9° C. mehr als das äussere Thermometer. Dass die Angaben des Maximumthermometers die richtigeren waren, ging auch aus der mit der Temperatur desselben übereinstimmenden durch ein Manometer angezeigten Dampfspannung hervor. Um die doppelten Temperaturangaben zu vermeiden, habe ich mich nach den Angaben des inneren Thermometers gerichtet, jedoch von denselben, um etwaigen vorübergehenden Schwankungen der Temperatur Rechnung zu tragen, schätzungsweise 2° abgezogen; ich glaube mich so der Wahrheit am meisten zu nähern.

Das innere Thermometer unterlag trotz der Glashülse sehr bald der Entglasung und wurde unbrauchbar, auch das äussere Thermometer wurde auffallender Weise bald brüchig und musste durch ein anderes ersetzt werden, indessen litt es doch weniger als das innere. In einer Reihe von Versuchen habe ich daher

nur das äussere Thermometer angewendet, da der häufige Ersatz des Maximumthermometers zu kostspielig wurde. In diesem Falle habe ich von den Angaben desselben 6° abgezogen. Die Dauer des Erhitzens betrug acht Stunden, in einigen Fällen 16 Stunden. Von irgend welchen Schwierigkeiten und störenden Zwischenfällen, die Lubavin erfahren hat, wie Schäumen, Anbrennen, Verlust ist mir nichts begegnet. Der Apparat schloss unter Anwendung von Bleidraht zur Dichtung so vorzüglich, dass nichts von Dämpfen zu bemerken war und der Beobachter dem Apparat nicht ansehen konnte, ob er im Gange war oder nicht. Vermuthlich ist der Verschlusskessel von Lubavin nicht so gut gewesen. Allerdings ist einige Sorgfalt beim Verschluss nöthig: die Metallflächen des Kesselrandes und des Deckels müssen absolut blank sein, der Bleidraht jedesmal erneuert und der Deckel fest und gleichmässig durch die zum Apparat gehörigen sechs Verschlussschrauben angezogen werden. Der Apparat wurde vor dem Anheizen völlig geschlossen. Die Regulirung der Temperatur gelang, sobald sie die gewünschte Höhe erreicht hatte, sehr leicht. Geöffnet wurde erst nach völligem Erkalten; es war dann in dem Kessel noch der gewöhnliche Atmosphärendruck. Sollte am nächsten Tage weiter erhitzt werden, so wurde der Apparat inzwischen nicht geöffnet.

Nach dem Oeffnen des Kessels wurde der Inhalt des Einsatzes zuerst durch Leinwand colirt, der stets vorhandene Rückstand mit heissem Wasser nachgewaschen und schliesslich in der Presse scharf abgepresst. Die erhaltenen Colaturen waren von leicht gelblicher Färbung, in der Regel ganz klar, bis auf einzelne Fäserchen; um auch diese zurückzuhalten, wurde die ganze Flüssigkeit durch Papier filtrirt und nachgewaschen, dann eingedampft und zwar je nach dem weiteren Zweck entweder vollständig oder auf ein bestimmtes Volumen.

Ich gehe nun zu den einzelnen Versuchen über und zwar in der Reihenfolge, in welcher sie angestellt sind.

Versuch I.

600 g Rindfleisch, 2400 ccm destillirtes Wasser 8 Stunden (im Blechgefäss) auf 131° erhitzt. Nach dem Oeffnen erscheint die innere Oberfläche

des Zinns leicht bräunlich angehaucht, auch die metallische Oberfläche des Kupferkessels etwas schwärzlich.

Die in der vorher beschriebenen Weise erhaltene Lösung wurde auf 250 ccm eingedampft. Aliquote Theile der dünnsyrupösen bräunlichen Flüssigkeit, deren Verhalten zu Reagentien später beschrieben werden soll, diente zu den quantitativen Bestimmungen, die zunächst angestellt wurden, um eine Vorstellung von der Menge des in Lösung Gegangenen zu erhalten.

Aus 600 g Rindfleisch wurden in Lösung erhalten:

Trockenrückstand	50,25
und zwar Organische Substanz	45,30
Anorganische Substanz	4,95
Stickstoff	7,3372
Schwefel	0,2317

Daraus berechnet sich

Aschegehalt des Trockenrückstands	9,85 %
N-Gehalt desselben	14,61 »
N-Gehalt der aschefreien Substanz	16,20 »
S-Gehalt » » »	0,51 ».

Verhältniss von S : N = 1 : 31,7.

Versuch IIa.

Anordnung des Versuches ebenso, Temperatur etwas niedriger = 129°.

Aus 600 g Rindfleisch gingen in Lösung:

Trockenrückstand	47,865
und zwar Organische Substanz	42,52
Anorganische Substanz	5,35
Stickstoff	6,672
Schwefel	0,2248

Daraus berechnet sich:

Aschegehalt des Trockenrückstands	11,16 %
N-Gehalt desselben	13,93 »
N-Gehalt der aschefreien Substanz	15,69 »
S-Gehalt » » »	0,53 ».

S : N = 1 : 30,2.

Betrachtet man die Zahlen vergleichend, so fällt es auf, dass die Uebereinstimmung keine grössere ist. Was die absoluten Mengenverhältnisse des in Lösung Gegangenen betrifft, so wird man eine grössere Uebereinstimmung kaum erwarten; auffällig ist aber die Differenz in der procentischen Zusammensetzung, vor Allem in dem Procentgehalt an anorganischen Salzen, von welchen, auch absolut genommen, in Versuch IIa mehr in Lösung gegangen ist, wie in Versuch I. Die Differenz im

N-Gehalt ist eher erklärlich, da der Gehalt des Fleisches an stickstofffreien löslichen Substanzen ein ziemlich wechselnder ist, der Gehalt an diesen aber nothwendig den N-Gehalt des erhaltenen Products beeinflussen muss.

Vergleichen wir die Quantität der in Lösung gegangenen Trockensubstanz und ihre Zusammensetzung mit der des Fleisches, so ergibt sich Folgendes.

600 g Rindfleisch enthalten nach König im Mittel

Organischen Trockenrückstand . .	132,66
Anorganischen Trockenrückstand .	7,08
Trockenrückstand	139,74

In unseren Versuchen sind im Mittel in Lösung gegangen:

Organische Substanz	48,91 g	=	36,1 %	der des Fleisches
Anorganische »	5,10 »	=	65,4 %	» » »
Trockenrückstand	54,01 »	=	38,7 %	» » »

Die Asche ist also in weit stärkerem Verhältniss in Lösung gegangen als die organische Substanz. Von der organischen Substanz ist nicht viel über ⅓ gelöst, von der anorganischen fast ⅔.

In Bezug auf die procentische Zusammensetzung ergibt sich für den Trockenrückstand des Fleisches[1]) einerseits (A), des in Lösung Gegangenen andererseits (B) im Mittel:

1) Den Berechnungen für den Aschengehalt und N-Gehalt des Fleisches liegt die von L. König angegebene Durchschnittszusammensetzung von magerem Rindfleisch mit 76,71 % Wasser, 20,61 % stickstoffhaltiger Substanz, 1,50 % Fett, 1,18 % anorganischen Salzen zu Grunde (= 23,29 % Trockensubstanz). — Der N-Gehalt ist zurückberechnet aus der stickstoffhaltigen Substanz durch Division durch 6,25. — Für den S-Gehalt des Fleisches ist eine Angabe von Gruber (Zeitschr. f. Biol. Bd. 16 S. 397) zu Grunde gelegt, nach welcher frisches, möglichst fettfreies Fleisch 0,2128 % S enthält. Hieraus ist unter Zugrundelegung von 23,29 Trockengehalt des Fleisches der S-Gehalt auf S. 198 berechnet. Im Trockenrückstand von Pferdefleisch fand ich (Virchow's Archiv Bd. 66 S. 327) 1,02 % S, das Verhältnis zwischen S u. N war 1 : 14,1. Voit (Voit u. Bischoff, Ernährung des Fleischfressers, S. 302) fand im frischen Rindfleisch 0,216 % S. Bunge (Zeitschr f. physiol. Chemie Bd. 9 S. 61) im fettreichen Rindfleisch 0,2211 %; erheblich mehr, nämlich 0,262 % im Mittel, fand F. M. Falk (Beitr. zu Physiol. u. Hyg. S. 99) im Hundefleisch. Hugo Schulz (Pflüger's Archiv Bd. 56 S. 203) gibt für getrocknetes, mit Aether erschöpftes Rindfleischpulver nur 0,9089 % an; dazu kommen aller

	A	B
Aschengehalt	5,06	10,50
N-Gehalt	14,20	14,27
N-Gehalt auf aschefreie Substanz berechnet	14,90	15,95
S-Gehalt auf aschefreie Substanz berechnet	0,96	0,52
S : N = 1 :	16,72	30,95

Die hauptsächlichste Abweichung ergiebt sich, wie man sieht, für den Schwefel und dementsprechend für das Verhältniss zwischen Schwefel und Stickstoff; während dieses im Fleisch = 1 : 16,72 ist, beträgt es in dem Trockenrückstand das durch die Einwirkung von überhitztem Wasser enthaltene Product 1 : 30,95. Auf die Frage nach der Ursache dieser Erscheinung richtete sich nun das Hauptinteresse.

Ehe ich aber auf diese Frage eingehe, möchte ich die Versuche mittheilen, welche sich auf eine zweite naheliegende Frage beziehen, auf die Frage nämlich, warum bei der Erhitzung nur wenig mehr als 1/3 der organischen Substanz in Lösung geht.

Es war zunächst denkbar, dass die Anhäufung gelöster organischer Substanz ein Hinderniss für die weitere Lösung abgeben könne. Um diese Vermuthung zu prüfen, wurden die bei Versuch IIa erhaltenen Rückstände auf's Neue und immer wieder mit 2400 ccm destillirtem Wasser in derselben Weise erhitzt und zwar wurden die Rückstände noch vier Mal, die angewendeten 600 g Fleisch im Ganzen also mit 12 l Wasser erhitzt. Die Temperatur betrug in allen Versuchen ca. 131°, nur in Versuch IIc war die Temperatur etwas höher = 133°. Nach jeder einzelnen Operation wurden die Auszüge abfiltrirt, eingedampft, auf 250 ccm aufgefüllt und analysirt.

Ich bemerke dabei beiläufig, dass die eingedampften Auszüge in hohem Maasse zu Fäulniss disponirt sind und die Untersuchung dadurch ausserordentlich erschwert war, da ich genöthigt

---

Wahrscheinlichkeit nach noch 0,049 in Form von Sulfaten, im Ganzen also 0,9579 %, eine Zahl, die mit der oben S. 198 berechneten so gut wie völlig übereinstimmt.

war, eine grosse Anzahl von Untersuchungen in kurzer Zeit auszuführen resp. zu beginnen. [1]) Für etwa nöthige Controllbestimmungen wurden die Lösungen sterilisirt unter möglichster Vermeidung von Verdampfung. Die bei diesem Versuch der successiven Erschöpfung erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle enthalten, die wohl an sich verständlich ist. Zum Vergleich sind noch die bei dem ersten Versuch erhaltenen Resultate daneben gestellt.

	I	IIa	IIb	IIc	IId	IIe
Trockenrückstand in Gramm	50,25	47,87	12,38	8,09	3,928	4,402
Organische Substanz	45,30	42,52	12,22	8,00	3,875	4,346
Anorganische Substanz	4,85	5,35	0,16	0,09	0,058	0,056
Aschegehalt des Trockenrückstands in Procent	9,85	11,16	1,29	1,11	1,30	1,27
N-Gehalt des Trockenrückstands in Procent	14,61	13,93	16,23	16,04	16,08	—
N-Gehalt des aschefreien Trockenrückstands in Procent	16,20	15,69	16,64	16,21	16,31	—
S-Gehalt des aschefreien Trockenrückstands in Procent	0,51	0,53	0,63	0,67	—	—
S : N = 1 :	31,70	30,20	26,10	24,00	—	—

Die nähere Betrachtung der Tabelle führt zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Bei der zweiten Extraction geht nur etwa 1/4 soviel Substanz in Lösung wie bei der ersten; da aber bei der zweiten Behandlung die Quantität des zu lösenden Materials erheblich geringer war wie bei der ersten, so erhält man eine richtigere Anschauung, wenn man die Quantität des bei den einzelnen Operationen Gelösten in Beziehung setzt zu dem vorhandenen zu lösenden Material an Trockensubstanz. Führt man die Berechnungen aus, so ergiebt sich Folgendes:

1) Es würde jetzt natürlich leicht sein, diese Schwierigkeit durch Zusatz von ein wenig Chloroform zu den Lösungen zu überwinden. Die Anwendung desselben für solche Zwecke war damals noch nicht bekannt.

	1.	2.	3.	4.	5.
	Extraction				
Quantität des vorhandenen Materials	139,74	91,870[1]	79,495	71,405	67,477
» » Gelösten	47,87	12,375	8,090	3,928	4,402
» » » in Procenten	34,40	13,500	10,100	5,600	6,500

Die Quantität des in Lösung Gegangenen hat also fortdauernd abgenommen bis zur vierten Extraction, die fünfte hat anscheinend wieder etwas mehr geliefert, es ist jedoch denkbar, dass hier Beobachtungsfehler mitspielen, die wohl möglich sind, da bei der geringen Quantität des in Lösung Gegangenen die Analysenzahlen ziemlich klein ausgefallen waren, die Fehler sich also erheblich multiplicirten. In Wirklichkeit wird man wohl annehmen dürfen, dass die fünfte Extraction ebenso viel geliefert hat wie die vierte.

2. Während der Salzgehalt der gelösten Trockensubstanz bei der ersten Extraction 11,16 % betrug, war er bei der folgenden nur 1,29 % und in allen folgenden Kochungen diesem Werth sehr nahe, im Mittel der vier der ersten folgenden Extractionen 1,24 %. Man kann demnach wohl annehmen, dass diese Quantität Asche mit den Eiweisskörpern in fester chemischer Verbindung vorhanden ist und mit diesen zusammen in Lösung geht.

3. Der Grund für die auffallende Erscheinung, dass bei der zweiten Extraction so ausserordentlich viel weniger organische Substanz in Lösung gegangen ist wie bei der ersten, kann nur zum kleinsten Theil der sein, dass bei der ersten Extraction eine gewisse Quantität (Nichteiweiss N-freie Substanzen und stickstoffhaltige Extractivstoffe) in Lösung geht. Dieses Moment kommt zwar in Betracht, erklärt aber die Erscheinung offenbar nicht. Wäre nur eine zweite Operation ausgeführt worden, so hätte man wohl annehmen können, dass die Ursache der Erscheinung in den Salzen zu suchen sei, und diese die Lösung des Eiweiss vermittelt haben; allein die folgenden Extractionen zeigen, dass

1) Nämlich 139,74 minus 47,87.

diese Annahme nicht möglich ist, da trotz desselben, in Lösung gegangenen, Salzgehaltes die Quantität der gelösten organischen Substanz, die man wohl ohne Weiteres als Eiweiss bezeichnen kann, noch weiter abnimmt, bis sie anscheinend constant wird.

Eine Erklärung für dieses Verhalten zu geben, ist schwierig. Die Ursache könnte eine rein physikalische sein: die Eiweisskörper verdichten sich vielleicht bei fortgesetztem Erhitzen, sodass immer weniger in Lösung geht, man könnte aber auch annehmen, dass die unlöslichen Eiweisskörper des Fleisches aus zwei verschiedenen Substanzen bestehen, einer leicht und einer sehr schwer löslichen resp. umwandelbaren. Das Sachverhältniss ist vielleicht ein ähnliches, wie ich es für die Cellulose der Hefe gefunden habe.[1]) Dieselbe spaltet sich beim Erhitzen unter Druck in einem leicht löslichen und einen sehr schwer löslichen Antheil, von denen der erstere durch die Glycogenreation charakterisirt ist, welche dem zweiten fehlt. Dieser Unterschied in dem Verhalten des löslichen und unlöslichen Antheils, nämlich das Verhalten zu Jod, ermöglichte in dem gedachten Falle den strikten Nachweis dafür, dass die Hefecellulose aus zwei verschiedenartigen Substanzen besteht, im vorliegenden Falle ist es einstweilen nicht möglich, einen solchen Beweis zu liefern, da wir Unterschiede in dem Verhalten der beiden supponirten Antheile nicht kennen. Indessen fehlen solche doch nicht ganz. Dampft man die Auszüge auf 250 ccm ein, so scheidet sich bei dem aus der vierten und namentlich fünften Extraction stammenden Auszuge ein weisser eiweissartiger Niederschlag aus, welcher sich in Salzen löst, während dieses bei den ersten Extractionen nicht der Fall ist, obwohl die Quantität der gelösten organischen Substanz weit grösser ist.

4. Addirt man die in allen fünf Auszügen erhaltenen Quantitäten, so sind aus 600 g Fleisch durch fünfmaliges Erhitzen mit im Ganzen 12 l Wasser in Lösung gegangen:

Trockenrückstand	76,665 g
und zwar organische Substanz . . .	70,956 g
Anorganische Substanz.	5,709 g

1) Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 27 S. 497 u. 3329.

Legen wir wiederum die Mittelzahlen von König zu Grunde, so sind in Lösung gegangen:

Von Trockenrückstand im Ganzen . . .	54,9 %
Von der organischen Substanz des Fleisches	53,3 %
Von der anorganischen Substanz des Fleisches	80,6 %

Für die praktische Verwerthung folgt daraus, dass es offenbar keinen Nutzen gewähren würde, das Fleisch wiederholt mit überhitztem Wasser zu behandeln, da es hiebei immer nur kleine Beträge hergiebt, welche augenscheinlich in keinem Verhältniss stehen zu der angewendeten Zeit, dem Verbrauch an Brennmaterial und der Abnutzung der Apparate. Man wird sich in der Praxis also mit den ca. 38 % begnügen müssen, welche das Fleisch im Mittel bei der ersten Erhitzung hergiebt. Daraus geht schon hervor, dass diese Methode der Behandlung des Fleisches, insoweit damit eine zweckmässige Verwerthung des Nahrungswerthes angestrebt wird, eine rationelle nicht genannt werden kann.

5. Der Schwefelgehalt des in Lösung Gehenden zeigt unzweifelhaft ein Ansteigen, indessen bleibt auch er bei der 4. Extraction noch nicht unwesentlich hinter dem des Fleisches zurück. Das Ansteigen des Schwefels der späteren Producte ist wohl dadurch zu erklären, dass die organische Substanz der ersten Auszüge und namentlich des ersten Auszuges zu einem ansehnlichen Theil aus Nichteiweiss bezw. schwefelarmen Leim besteht, während man für die späteren Auszüge wohl annehmen kann, dass sie nur aus Eiweiss besteht. Immerhin bleibt aber auch der Schwefelgehalt der organischen Substanz dieser hinter dem des ganzen Fleisches zurück, während er eigentlich etwas höher sein sollte. Ohne Zweifel findet eine Abspaltung von Schwefel in Form von Schwefelwasserstoff beim Erhitzen unter Druck statt, es fragt sich nur, ob dieselbe gross genug ist, um den geringen Schwefelgehalt zu erklären oder ob man genöthigt ist, noch nach andern Gründen für denselben zu suchen. So wäre z. B. denkbar, dass ein schwefelärmerer Eiweisskörper in Lösung geht, ein schwefelreicherer im Rückstand bleibt.

Zur Lösung dieser Frage ist offenbar ein einfacher Eiweisskörper mehr geeignet als das Fleisch mit seiner complicirten Zusammensetzung. Ich wählte zum Versuche hierüber Blutfibrin, hauptsächlich seiner leichten Zugänglichkeit wegen. Da es denkbar war, dass das Zinn des Innengefässes eine entsprechende Wirkung ausübe, so kam nunmehr auch das Porzellangefäss in Anwendung und zwar wurden Parallelversuche mit demselben Material angestellt, ein Theil desselben im Blechgefäss, ein anderer im Porzellangefäss erhitzt.

Zu dem Versuch dienten 1000 g ausgepresstes, feuchtes Blutfibrin. Da das Porzellangefäss 400 ccm Wasser weniger fasste als das Blechgefäss, so wurden in Versuch III 550 g Fibrin mit 2400 ccm Wasser im Blechgefäss erhitzt, in Versuch IV 450 g mit 2000 ccm im Porzellangefäss. Daran schloss sich dann noch Versuch V, in welchem die Rückstände von beiden Versuchen zusammen gleichfalls im Porzellangefäss mit 2000 ccm Wasser erhitzt wurden. Die Erhitzung dauerte regelmässig 8 Stunden, die Temperatur war etwas höher, wie beim Fleisch, nämlich 133°. Die Auszüge wurden auf je 250 ccm eingedampft und analysiert.

Die Resultate sind in folgender Tabelle enthalten:

		Versuch		
		III	IV	V
Trockenrückstand	in Gramm	69,00	61,78	27,90
Organische Substanz	» »	68,55	61,35	27,52
Anorganische »	» »	0,45	0,38	0,38(?)
Aschegehalt des Trockenrückstandes	in Procent	0,66	0,62	1,37(?)
N-Gehalt » » .	» »	16,63	16,66	16,17
» der aschefreien Substanz .	» »	16,74	16,76	16,40
S-Gehalt » » » .	» »	0,71	0,75	0,64
	S : N = 1 :	23,60	22,50	24,50

Es sind somit aus 1000 g feuchtem Fibrin bei 2maliger Behandlung mit im Ganzen 6,4 l Wasser 158,63 g Trockensubstanz in Lösung gegangen. Der ungelöste Rückstand wog lufttrocken 75 g. 1,0718 g desselben hinterliess bei anhaltendem Trocknen 0,9574 Rückstand, somit entsprechen 75 g 66,06 Trockenrückstand. Die angewendeten 1000 g Fibrin enthalten demnach im Ganzen 224,69 g

Trockenrückstand, wovon 158,63 = 70,6% in Lösung gegangen, während beim Fleisch trotz 5maliger Behandlung mit immer neuen Portionen Wasser sich nur 54,9% lösten. Noch grösser ist der Unterschied, wenn man nur den ersten Auszug in Betracht zieht. Dieser lieferte aus den beiden Portionen 69,0 + 61,73 g = 130,73 = 58,15%, während beim Fleisch nur 38,7% in Lösung gingen.

2. Der N-Gehalt des Trockenrückstandes resp. des aschefreien Trockenrückstandes ist der des Eiweisses.

3. Der S-Gehalt der im Blechgefäss hergestellten Substanz ist nicht merklich niedriger als der S-Gehalt bei Anwendung des Porzellangefässes, die geringe Differenz fällt noch in die Beobachtungsfehler. Das Metall hat also nicht entschwefelnd gewirkt, dagegen ist der S-Gehalt entschieden niedriger wie der des Fibrins.

Um einen klaren Einblick in die Verhältnisse des Schwefels zu haben, wurde derselbe nun noch in dem angewendeten Fibrin und in dem ungelöst gebliebenen Rückstand bestimmt.

1,0232 getrocknetes, aber noch nicht völlig trocknes Fibrin — nicht entfettet, sondern so wie es zu den Versuchen benützt worden ist — gaben 0,0741 $BaSO_4$. 0,3486 desselben Präparates gaben 0,3314 Trockenrückstand. Hieraus berechnet sich der Schwefelgehalt des Fibrins zu 1,05% (der sehr geringe Aschegehalt ist nicht berücksichtigt worden). 0,839 g des ungelöst gebliebenen Rückstandes bei 120° getrocknet gaben 0,0594 $BaSO_4$ = 0,973% S. 1,0624 g des noch nicht völlig trockenen Rückstandes gaben 0,0636 $BaSO_4$. — 0,5944 g desselben Präparates gaben 0,5222 g Trockenrückstand. Daraus berechnet sich der S-Gehalt auf 0,937 %. Im Mittel beträgt also der S-Gehalt des ungelöst gebliebenen Antheils des Fibrins 0,955%.

Der niedrige Schwefelgehalt des in Lösung gegangenen Antheils des Fibrins rührt also nicht etwa davon her, dass sich das Fibrin in einen schwefelärmeren und in einen schwefelreicheren Eiweisskörper gespalten hat, sondern er beruht auf der Abspaltung von Schwefel in Form von Schwefelwasserstoff und diese Entschwefelung hat in einem allerdings nur sehr geringen Grade

auch der Rückstand erfahren. Der geringe Schwefelgehalt des durch die Erhitzung erhaltenen Produkts beruht also nur auf der Abspaltung von Schwefelwasserstoff, das Eiweissmaterial ist gegenüber der Einwirkung von Wasser bei ca. 133° nicht mehr völlig resistent. Etwas mehr als 1/4 des Schwefels geht unter diesen Umständen verloren, fast 3/4 bleibt dem entstehenden Product erhalten.

Die Abspaltung von Schwefel betrifft nur den bleischwärzenden, nicht den oxydirten Schwefel des Eiweissmaterials. In der Lösung des Fibrinprodukts ist Schwefelsäure resp. Sulfat nicht nachweisbar. Setzt man zu einer etwa 5 proc. Lösung der Substanz Salpetersäure im Ueberschuss und erhitzt, so erhält man eine klare Flüssigkeit. Dieselbe bleibt auf Zusatz von Chlorbaryum klar, beim Abkühlen bildet sich allerdings eine geringe Trübung, allein dieselbe verschwindet bei erneutem Erhitzen, beruht also nicht auf Baryumsulfat, sondern auf Ausscheidung von Eiweisskörpern.

Dass auch die Eiweisskörper des Muskelfleisches beim Erhitzen Schwefel abgeben, kann nach alledem nicht bezweifelt werden, wenn es andrerseits aus dem eben erörterten Grunde auch nicht anzunehmen ist, dass der niedrige Schwefelgehalt der bei der ersten Erhitzung des Fleisches entstehenden Producte ausschliesslich auf die Abspaltung von Schwefel zurückzuführen ist.

Diese Beobachtungen waren zu der Zeit, als ich sie machte, recht unerwartet, seitdem haben sie alles Auffallende verloren. Zunächst hat Neumeister in der früher erwähnten Arbeit mitgetheilt, dass Fibrin 40 Stunden mit Wasser gekocht, eine alkalische Flüssigkeit liefert, welche auf Zusatz von Salzsäure nicht unbedeutende Mengen von Schwefelwasserstoff entwickelt. In neuerer Zeit hat dann Rubner im Verein mit F. Niemann und Stagnitta-Balistieri in ausgedehnten Untersuchungen gezeigt, dass der Schwefel in den Eiweisskörpern weit lockerer gebunden ist, als man bisher annahm und bei verschiedenen Einwirkungen, theils als Mercaptan, theils als Schwefelwasserstoff abgespalten wird. Aus Hühnereiweiss verflüchtigte sich schon beim Sieden mit Wasser 6,43% des Gesamtschwefels. Es kann

1) Archiv f. Hygiene Bd. 13 S. 136, 1893.

danach nicht Wunder nehmen, dass bei der langdauernden Erhitzung bei hoher Temperatur ein ansehnlicher Theil des Schwefels abgespalten wird.

Ob mit der Abspaltung des Schwefels auch Atomverschiebungen im Molecül des Eiweiss verbunden sind, soll später erörtert werden.

Eigenschaften des durch das Erhitzen mit Wasser erhaltenen Products, Verhalten zu Reagentien.

Die ursprüngliche, aus dem Fibrin erhaltene Lösung, deren Gehalt an gelöster organischer Substanz etwa 3 % betrug, war klar, schwach hellgelb gefärbt, etwa von der Farbe sehr dünnen Harns, von neutraler Reaction. Beim Eindampfen nahm die Färbung entsprechend der grösseren Concentration zu. Bis zur Concentration von etwa 28 % eingedampft, erschien die Lösung leicht getrübt, beim Stehen setzte sich eine sehr geringe Quantität eines graulich weissen, flockigen Bodensatzes ab, welcher beim weiteren Eindampfen anscheinend wieder verschwand. In nicht zu dicker Schicht auf dem Wasserbad völlig zur Trockne gedampft, bildete das Product aus Fibrin spröde, harte, durchsichtige, gelbliche gefärbte, nicht hygroskopische Krusten. Bei weiterem Trocknen auf dem Wasserbade werden dieselben in Folge zahlreicher, sie durchsetzender Risse, undurchsichtig, trüb. Mit Wasser übergossen und erwärmt liefert die Substanz eine anfangs stark getrübte, allmählich klar oder fast klar werdende Lösung[1]), die sich ohne eine Trübung zu erfahren, mit Wasser verdünnen lässt. Auch die syrupöse Lösung (d. h. die ursprüngliche bis zur Syrupsdicke eingedampfte Lösung) gibt mit Wasser übergossen zunächst starke Trübung, welche bei guter Durchmischung verschwindet. Die Lösung lässt sich dann beliebig mit Wasser

1) Als der Lösungsversuch an einem Material angestellt wurde, welches ca. 10—11 Jahre aufbewahrt gewesen war, zeigte es sich, dass die Substanz sich nicht mehr klar löste, vielmehr einen, auch beim Erwärmen bleibenden, nicht unerheblichen Rest gab. Dasselbe gilt auch für die durch Alkoholfällung dargestellte Substanz. Ebenso wird das Fibrinproduct zum grossen Theil unlöslich durch mehrstündiges Erhitzen auf 110—120°. Der unlösliche Antheil löst sich in verdünnter Natriumcarbonatlösung und fällt beim Ansäuern wieder aus.

verdünnen, ohne dass aufs Neue Trübung auftritt. Durch Eingiessen einer nicht zu concentrierten Lösung in Alkohol absolut, Abfiltrieren, Einbringen des Niederschlages in Aether, Abfiltrieren und Trocknen an der Luft durch Verreiben oder über Schwefelsäure erhält man die Substanz in Form eines zarten, weissen Pulvers welches dasselbe Verhalten zu Wasser zeigt, wie die direct zur Trockne gedampfte Substanz.

Eine 1 bis 2½ proc. Lösung[1]) zeigt folgendes Verhalten zu den gebräuchlichen Eiweissreagentien:

1. Essigsäure (30 proc.) Ein Tropfen Essigsäure bewirkt in der Kälte starken, flockigen Niederschlag, der sich beim Erwärmen zum Theil löst. — Essigsäure im Ueberschuss hinzugesetzt (ohne Erwärmen) löst den anfangs entstandenen Niederschlag wieder auf. Die essigsaure Lösung bleibt beim Kochen klar. Die essigsaure Lösung gibt mit gesättigter Kochsalzlösung in der Kälte Niederschlag, der sich beim Erwärmen löst, in der Kälte wieder erscheint. Ist der Kochsalzzusatz grösser, so bleibt die Flüssigkeit auch beim Kochen trüb.

2. Salpetersäure bewirkt einen anfangs verschwindenden, dann bei etwas grösserem Zusatz bleibenden Niederschlag. Das Verhalten des Niederschlages gegenüber weiterem Zusatz von Salpetersäure ist nun ein höchst eigenthümliches. Setzt man allmählich mehr und mehr Salpetersäure hinzu, so löst sich der Niederschlag zwar etwas, aber niemals vollständig, setzt man dagegen die Salpetersäure (von 1,2 spec. Gew.) von vornherein schnell im grossen Ueberschuss hinzu, so entsteht nur ganz vorübergehend ein Niederschlag; Derselbe löst sich vollständig oder bis auf eine ganz geringe Trübung. Erwärmt man die bis zur Bildung eines bleibenden Niederschlages mit Salpetersäure versetzte Lösung, so löst sich der Niederschlag unter Gelbfärbung vollständig oder fast vollständig, beim Abkühlen bildet sich wiederum eine Ausscheidung bezw. Trübung.

3. Concentrirte Kochsalzlösung bewirkt, selbst in doppelten Volumen zugesetzt, nur eine schwache Trübung. Erhitzt man die etwas trübe Mischung, so bildet sich ein beim Abfiltriren

1) Im Allgemeinen in Quantitäten von 8—10 ccm.

auf dem Filter bleibender klebriger Niederschlag in geringer Menge, das heisse Filtrat ist ganz klar und trübt sich beim Erkalten nicht, auch nicht bei Zusatz von mehr Kochsalz, dagegen stark bei Zusatz von Essigsäure.

4. Ammoniumsulfalt in Substanz bewirkt völlige Fällung, sodass das Filtrat keine Biuretreaction mehr gibt.

5. Ferrocyankalium gibt in der durch starken Essigsäurezusatz klar gemachten Lösung starke Fällung. Ebenso Phosphorwolframsäure.

6. Quecksilberchlorid, Tannin, bas. Bleiacetat geben starke Fällungen.

7. Kupfersulfat gibt starke, im Ueberschuss nicht lösliche Fällung.

8. Natronlauge und Kupfersulfat geben intensiv violette Färbung.

9. Die Reaction mit Millon's Reagens und die Reaction von Adamkiewicz fallen intensiv aus.

10. Setzt man zu der Lösung ein gleiches Volumen bleihaltiger Natronlauge hinzu (Gemisch von 4 Vol. Natronlauge von 1,34 und 1 Vol. neutral. Bleiacetat von 1 : 8) und erwärmt, so tritt schon vor dem Beginn des Siedens intensive Schwärzung ein, ein Beweis, dass der bleischwärzende Schwefel jedenfalls nicht völlig abgespalten ist.

Das Fibrinproduct ist nach diesen Reactionen mit keinem der bekannten Eiweissarten, etwa dem Serumalbumin oder Alkalialbuminat oder Globulin zu identificiren, ebenso aber auch nicht mit einem der nächsten Eiweissderivate. Am meisten Aehnlichkeit hat es mit den Zwischenproducten der Pepsinverdauung, den Albumosen, allein auch von diesen unterscheidet es sich durch seine Fällbarkeit durch Essigsäure und seine Nichtfällbarkeit durch Kochsalz (siehe hierüber noch weiter unten).

Die Farbenreactionen zeigen, dass die aromatischen Atomgruppen des Eiweissmaterials jedenfalls keine wesentliche Verminderung erlitten haben.

Die aus Fleisch erhaltenen Lösungen sind erheblich stärker gefärbt, im Uebrigen denen aus Fibrin sehr ähnlich, beim

völligen Eintrocknen entsteht eine harte, etwas klebrige und hygroskopische Masse, die sich in Wasser klar und ohne vorübergehende Trübung löst; auch die syrupöse Lösung lässt sich mit Wasser verdünnen, ohne dass eine Trübung eintritt. Das Verhalten zu Reagentien stimmt im Allgemeinen mit denen des Fibrinproducts überein, nur die Reaction mit alkalischer Bleilösung fällt schwächer aus.

Wiederholt wurde auch Pferdefleisch in derselben Weise wie Rindfleisch erhitzt: das dabei erhaltene Product ist dem aus Rindfleisch dargestellten ganz gleich.

Obwohl besondere Aufschlüsse von der Feststellung der elementaren Zusammensetzung der durch Erhitzung mit Wasser gewonnenen Eiweisskörper nicht zu erwarten waren, wurde dieselbe doch, der Sicherheit und Vollständigkeit wegen, ermittelt. Zur Analyse diente ein Präparat, welches durch Vereinigung der beiden ersten »Kochungen« aus Fibrin, Eindampfen und Trocknen erhalten wurde. Die Kohlenwasserstoffbestimmung geschah mit chromsaurem Blei und vorgelegtem Kupfer, die N-Bestimmung nach Dumas mit Kupferoxyd. Auch die Schwefelbestimmung wurde nochmals an der trocknen Substanz ausgeführt.[1])

Es ergab sich für die aschehaltige Substanz:

	I	II	III	IV	V[2])	Mittel
C	51,75	51,89	—	—	—	51,78
H	7,19	7,49	—	—	—	7,34
N	—	—	16,06	16,28	—	16,17
S	—	—	—	—	0,68	0,68.

Der Aschegehalt betrug 0,64%. Auf aschefreie Substanz umgerechnet, ergibt sich:

	I	II	III	IV	V	Mittel
C	52,08	52,11	—	—	—	52,10
H	7,24	7,54	—	—	—	7,39
N	—	—	16,16	16,38	—	16,27
S	—	—	—	—	0,68	0,68
O	—	—	—	—	—	23,56

1) Die Analysen sind von Herrn Dr. Schöpff ausgeführt.

2) Die bei den Analysen erhaltenen Zahlen sind folgende:

1. 0,1598 g gab 0,1041 H_2O und 0,3032 CO_2
2. 0,2477 » » 0,1690 » » 0,4705 »
3. 0,1362 » » 19,3 ccm N bei 757 Mm B und 21,8 t
4. 0,2451 » » 35,4 » » » 759 » » » 22,7 »
5. 0,6671 » » 0,0303 g $BaSO_4$.

Es ist auffallend, dass die N-Bestimmung nach Dumas in diesem Falle etwas niedrigere Werthe gegeben hat, als die nach Kjehldahl.

Zum Vergleich wurde auch das beim Erhitzen rückständig gebliebene Fibrin analysirt und zwar nach dem Pulvern und Ausziehen mit Aether zu Entfernung von Fett. Zur Analyse diente der dem analysirten Fibrinproduct entsprechende Rückstand von einem Aschengehalt = 1,74 und 1,59, im Mittel 1,665%.

Die Analyse ergab für die aschehaltige Substanz[1]):

	I	II	III	IV	V	Mittel
C	53,55	53,54	—	—	—	53,55
H	7,51	7,27	—	—	—	7,39
N	—	—	15,97	—	—	15,97
S	—	—	—	0,937	0,973	0,95

Auf aschefreie Substanz berechnet:

	I	II	III	IV	V	Mittel
C	54,46	54,45	—	—	—	54,46
H	7,64	7,39	—	—	—	7,52
N	—	—	16,24	—	—	16,24
S	—	—	—	0,953	0,989	0,97
O	—	—	—	—	—	20,89

Vergleich mit den von Neumeister erhaltenen Resultaten.

Neumeister konnte aus den von ihm beim Behandeln von Fibrin mit überhitztem Wasser erhaltenen Lösungen zwei Körper isoliren, welche sich hauptsächlich durch ihr Verhalten zu Kochsalz und Säure unterschieden.

Nach Neumeister fällt bei Sättigung der betreffenden Lösung mit Chlornatrium ein Körper aus, welcher in gewisser Beziehung noch den Charakter unveränderten Eiweisses trägt und daher von Neumeister Atmidalbumin genannt worden ist, bei Zusatz von wenig Salzsäure zu dem Filtrat von diesem ein Gemisch von Atmidalbumin und einem zweiten, von ihm Atmidalbumose genannter Körper, endlich bei Zusatz von Salz-

1) 0,3300 g gab 0,2161 H_2O und 0,6478 CO_2. — 0,1996 g gab 0,1349 H_2O und 0,3920 CO_2. — 0,2658 g gab 38,3 ccm N bei 757,5 Mm B und 25,6 t. — 0,521 g gab 0,0083 Asche. — 1,1207 g gab 0,0195 Asche.

säure zum Filtrat von diesem Niederschlag der zweite Körper, die Atmidalbumose in reiner Form.

Es fragte sich, ob in dem von mir erhaltenen Präparat dieselben Körper enthalten sind. Zu den Versuchen hierüber dienten hauptsächlich concentrirte Lösungen aus Fibrin, welche, in mit Watte verstopften Kolben sterilisirt, sich 10—12 Jahre ohne die geringste wahrnehmbare Veränderung gehalten hatten. Ausserdem auch Lösungen des eingedampften bezw. durch Alkohol gefällten Productes. Dasselbe löste sich, wie bereits früher bemerkt, auch in heissem Wasser nicht ganz klar, die Lösungen wurden filtrirt.

Ca. 5 proc. Lösungen meines Filtrirproducts gaben bei Sättigung mit Kochsalz nur einen ganz geringfügigen Niederschlag, den man wohl mit Neumeister's Atmidalbumin identificiren kann; die Quantität desselben war so gering, dass ich den Niederschlag bei dem immerhin nicht grossen Material, welches mir noch zur Verfügung stand, nicht untersuchen konnte. Bei Weitem die Hauptmenge wurde aber durch Sättigung mit Kochsalz nicht gefällt, es war also zu vermuthen, dass sie aus Neumeister's Atmidalbumose bestehe. In der That erhielt ich ganz entsprechend den Angaben von Neumeister bei Zusatz einer minimalen Quantität von mit Kochsalz gesättigter Salzsäure einen Niederschlag und bei weiterem Zusatz der Salzsäure zum Filtrat wieder einen Niederschlag, welcher also Neumeister's Atmidalbumose entsprechen würde. Nun aber zeigte sich die sehr eigenthümliche Erscheinung, dass bei weiterem Zusatz der kochsalzgesättigten Salzsäure sich der Niederschlag wieder theilweise löste, während sich gleichzeitig etwas krystallinisches Kochsalzpulver ausschied. Dass in der That wieder Lösung eingetreten war, zeigte die Anstellung der Biuretreaction im Filtrat: dasselbe gab mit Natronlauge zuerst starke Trübung, wurde dann klar und gab auf Zusatz von Kupfersulfat starke Biuret-Reaction. So war ich nicht im Stande, die Ausfällung vollständig zu bewirken; entweder blieb noch etwas unausgefällt oder es hatte sich schon wieder etwas gelöst. — Ebensowenig gelang es mir, die Substanz durch Kochsalz + Essigsäure

vollständig auszufällen. Die ca. 5proc. Lösung wurde mit Kochsalz in der Reibschale verrieben, dann Essigsäure in nicht unerheblicher Quantität zugesetzt und der entstandene dicke Brei weiter verrieben. Das Filtrat gab auf Zusatz von Essigsäure noch etwas Trübung. Filtrirt bleibt es sowohl nach Zusatz von Essigsäure, als auch bei nachfolgendem weiteren Verreiben mit Kochsalz in Substanz ganz klar, dagegen entstand beim Verreiben mit Ammonsulfat in Substanz eine ganz erhebliche Trübung.

Neumeister scheint nicht auf ähnliche Schwierigkeiten gestossen zu sein. Er sagt a. a. O. S. 64: »Nach Entfernung der aus wenig Atmidalbumin und Albumose bestehenden Ausscheidung wird zum Filtrat hiervon von der Säure weiter zugesetzt, so lange noch ein Niederschlag entsteht.« Will man sich an den Wortlaut dieses Satzes klammern, so kann man aus demselben ja allerdings herauslesen, dass ein Ueberschuss von kochsalzgesättigter Salzsäure schädlich wirkt, es ist mir aber sehr zweifelhaft, ob Neumeister dieses in der That gemeint hat; er würde es dann wohl genauer ausgesprochen haben.

Was das Verhalten von Neumeister's Atmidalbumose und dem von mir dargestellten Product aus Fibrin betrifft, so stimmen die Angaben in manchen Punkten überein, in anderen aber bestehen nicht unwesentliche Differenzen.

Betreffs der Fällbarkeit durch verdünnte Säuren, einer fundamentalen Eigenschaft, welche diese Körper von den Albumosen unterscheidet, besteht vollständige Uebereinstimmung, ebenso bezüglich der Fällungsreactionen und der Reaction von Adamkiewiez. Dagegen besteht keine Uebereinstimmung hinsichtlich des Verhaltens zu Salpetersäure, zu Millon's Reagens, zu Natronlauge + Kupfersulfat, zu alkalischer Bleilösung.

1. Das Verhalten zu Salpetersäure ist nach Neumeister ein äusserst complicirtes, ich habe mich bei Wiederholung der Versuche an meinen Lösungen nicht davon überzeugen können, sondern nur dasselbe beobachtet, was ich schon vor ca. 11 Jahren constatirt hatte.

2. Betreffs der Millon'schen Reaction sagt Neumeister beim Atmidalbumin: »Dagegen tritt die Millon'sche Reaction

erst nach längerem Kochen nur schwach ein« und bei der Atmidalbumose dasselbe. Meine Lösungen gaben die Millon'sche Reaction sehr schön. Wenn Neumeister nicht ausdrücklich angäbe, dass das Atmidalbumin bezw. die Atmidalbumose durch Dialyse vollständig von Chlornatrium befreit war, könnte man versucht sein, die mangelhafte Millon'sche Reaction auf die Gegenwart von Resten an Kochsalz zurückzuführen, welche bekanntlich die Millon'sche Reaction erheblich stören. Ob diese vielleicht dennoch vorhanden waren? Ich habe in dieser Beziehung wiederholt an Albumoselösungen sehr auffällige Beobachtungen gemacht. Zu einem Zeitpunkt, in welchem das Aussenwasser durchaus keine Chloride mehr enthielt oder nur minimale Spuren, waren diese dennoch in der Albumosenlösung nachweisbar, allerdings nicht durch Zusatz von Essigsäure + Silbernitrat, auch nicht durch Zusatz von Salpetersäure + Silbernitrat, sondern nur, wenn die Albumoselösung vor dem Zusatz von Silbernitrat mit Salpetersäure gekocht war oder wenn man mit Salpetersäure + Silbernitrat zusammen kochte. Die Ursache hiervon liegt wohl in der Bindung des Chlorsilbers durch Albumose.

3. Die Biuretreaction fand ich an meinem Präparat übereinstimmend mit der der Albumose, doch ist diese Differenz nicht erheblich, da die Ansichten über Farbenreactionen oft differiren, gehen doch manche Autoren soweit, einen Unterschied zwischen der Biuretreaction der Albumosen und des Eiweiss überhaupt nicht anzuerkennen.

4. Das Verhalten zu alkalischer Bleilösung hängt so sehr von der Concentration der Natronlauge und ihrem Bleigehalt ab, dass die Differenzen in den Angaben verschiedener Autoren in diesem Falle sehr wohl auf Unterschieden in der Versuchsanstellung beruhen können. Ausserdem enthielt mein Product jedenfalls mehr Schwefel, als die Atmidalbumose Neumeister's, nämlich 0,71 % gegen 0,37 %.

Im Allgemeinen wird man wohl annehmen können, dass mein Präparat im Wesentlichen unter den Begriff der Atmidalbumose Neumeister's fällt, dass aber die Wirkung des Wassers bei Neumeister eine etwas weitergehende gewesen ist, das Eiweiss-

molecül etwas weiter verändert war. So könnte sich auch das Ausbleiben der Millon'schen Reaction bei ihm erkären. Dafür spricht auch der geringere Schwefelgehalt, der relativ niedrige N-Gehalt von Neumeister's Atmidalbumose und die Entwicklung von Ammoniak beim Erhitzen des Fibrins mit Wasser, welches ich nicht beobachtet habe. In der That hat Neumeister auch eine höhere Temperatur, nämlich 150° angewendet, während ich nicht über 133° hinausging. So würden sich auch die erheblichen Differenzen in der Elementarzusammensetzung erklären. Allerdings könnte man gegen diese Deutung einwenden, dass bei einer schwächeren Einwirkung in meinem Präparat doch mehr Atmidalbumin hätte vorhanden sein müssen, doch ist diese Schlussfolgerung nicht ohne Weiteres zuzugeben, da wir über die Entstehung der Atmidkörper doch noch zu wenig unterrichtet sind.

II. Fäulnissversuche.

Eine grössere Quantität von eingedampften und sterilisirt in Kolben aufbewahrten Lösungen von Fibrin, alle von Erhitzungen von 8 Stunden Dauer herstammend, wurden vereinigt und mit Wasser auf das Volumen von 8 l gebracht. Von der gut durchgemischten Lösung wurden 50 ccm zur Bestimmung der Trockensubstanz und des Aschegehalts abgenommen. Die Bestimmung ergab einen Gehalt von 7,50 % organischer Substanz. In den restirenden 7950 ccm waren also 596,25 g organische Substanz = Atmidalbumose vorhanden.

Zu der in einem Kolben befindlichen Lösung wurden 2 g krystallisirtes Magnesiumsulfat, 2 g krystallisirtes Kaliumphosphat (KH_2PO_4) und 240 ccm gesättigter Lösung von Natriumcarbonat hinzugesetzt, die Lösung dann mit einigen Tropfen faulender Fleischflüssigkeit geimpft. Der Kolben wurde mit einem durchbohrten Stöpsel geschlossen. Die Bohrung des Stöpsels enthielt ein rechtwinklig gebogenes Glasrohr, an welchem sich ein Gummischlauch befand. Das andere Ende des Gummischlauches trug ein einfaches gerades Rohr, welches in eine

1) a) 10 ccm der Lösung geben 0,7570 Trockenrückstand, wovon 0,0068 Asche, b) 10 ccm geben 0,7570 Trockenrückstand, wovon 0,0072 Asche.

zum Theil mit Wasser gefüllte Flasche eingesetzt war. Die sich entwickelnden Gase konnten somit frei austreten, ohne dass der Inhalt des Kolbens direct mit der Luft communicirte. Der Kolben wurde am 20. XII. 85 in den Wärmeschrank gestellt und dauernd bei 39—40° gehalten. Es trat bald Gasentwicklung ein, welche sehr überwiegend aus Kohlensäure bestand.

Am 4. I. 86, also nach 15 Tagen, wurde die ganze Quantität destillirt, die rückständige Flüssigkeit reagirte stark sauer, leider ist also die zugesetzte Quantität Natriumcarbonat bei Weitem nicht ausreichend gewesen, um die grosse Quantität der entstandenen Säuren zu binden. Da augenscheinlich noch eine ansehnliche Quantität Atmidalbumose unzersetzt war, so wurde die beim Destilliren zurückgebliebene Flüssigkeit neutralisirt, dann noch 120 ccm gesättigte Natriumcarbonatlösung hinzugesetzt, auf's Neue geimpft und nach 15 tägiger Digestion auf's Neue destillirt.

Die Verarbeitung der Destillate und des nach der Destillation gebliebenen Rückstandes geschah nach dem von meinem Bruder und mir in früheren Untersuchungen befolgten Verfahren (vgl. auch Ladenburg, Handwörterb. der Chemie, Bd. IV S. 1, Artikel Fäulniss). Der durch die Fäulniss nicht angegriffene Rückstand betrug lufttrocken 46,6 g. Die Stickstoffbestimmung darin ergab 9,84 % [1]) = 4,57 g. Daraus berechnen sich 28,56 g Eiweiss, somit sind 596,25 minus 28,56 = 567,9 g Eiweiss zersetzt worden.[2]) Es wurde erhalten:

1. Indol. Das bei der Verarbeitung des ersten Destillates erhaltene Indol erwies sich zunächst nach seiner grünlichen Farbe und leichten Schmelzbarkeit als unrein. Es wurde daher nochmals mit Natronlauge destillirt und nunmehr in eine Quantität von 3,700 g ganz rein und weiss erhalten. Die Verarbeitung des zweiten Destillates lieferte 1,12 g Indol, zusammen also 4,82 g = 8,48 ‰. Das Indol war, wie gewöhnlich, etwas skatolhaltig.

1) 0,5122 g erforderten 14,5 ccm Viertelnormalsäure = 0,91 % N. — 0,6442 g erfordern 18,0 ccm Viertelnormalsäure = 9,78 %.

2) Thatsächlich ist die Quantität wohl etwas geringer, da der »Rückstand« nach dem eingeschlagenen Verfahren sicher nicht alle unzersetzten eiweissartigen Körper enthält.

2. Flüchtige fette Säuren. Die grosse Menge derselben geht aus der Quantität des neutralisirten Natriumcarbonats hervor.

3. Nicht hydroxylirte aromatische Säuren. Die aromatischen Säuren erwiesen sich, nach der Zinkmethode[1]) behandelt, als ein Gemisch von Hydrozimmtsäure und Phenylessigsäure.

4. Phenol bezw. Kresol. Es wurden 9,645 g eines rohen noch stark ätherhaltigen Products erhalten. 0,2384 desselben lieferten 0,3442 g Tribromphenol. Daraus berechnet sich für die ganze Quantität 3,925 g Phenol = 6,9 ‰ bezw. 4,509 g Kresol = 7,9 ‰.

5. Salzsaure Basen, deren Menge und Zusammensetzung nicht näher bestimmt ist.

6. Aromatische Oxysäuren.

7. Skatolcarbonsäure.

8. Bernsteinsäure.

Bezüglich der Mengenverhältnisse der Säuren lässt sich leider nichts weiter aussagen, als dass sie sehr erhebliche waren, da wir Methoden zur glatten Trennung der unter 6, 7, 8 genannten Körper noch nicht besitzen, auf Gewichtsbestimmungen daher verzichtet wurde.

Soweit die Methode der Fäulniss also bisher im Stande ist, über die Constitution des Eiweiss Aufschluss zu geben, hat sich keine Abweichung von der Constitution der Eiweisskörper ergeben.

III. Physiologischer Theil.

1. Das Verhalten zu Pepsinsalzsäure.

Nach den Versuchen von Neumeister sind Atmidalbumin und Atmidalbumose gegenüber der Pepsinsalzsäure zwar »nicht völlig resistent«, müssen aber doch als »ganz ausnahmsweise schwer zugänglich« bezeichnet werden.

Zur Zeit der Publication von Neumeister befand ich mich noch im Besitz von 16½ g »Pepton« in Form eines staubfeinen gelblich-weissen Pulvers, welches aus meinem Fibrinproduct durch Pepsinverdauung dargestellt worden war. Als

1) Zeitschr. f. physiol Chemie Bd. 10 S. 150.

Pepsinsalzsäure hatte ich wie gewöhnlich einen Auszug von käuflichem Finzelberg'schen Pepsin mit Verdauungssalzsäure benutzt. (2 g Pepsin durch Maceriren mit Wasser und Auswaschen von Milchzucker befreit, der Rückstand mit 200—300 ccm Verdauungssalzsäure — 10 ccm officinelle Salzsäure von 1,12 aufgefüllt zu 1 l — 24 Stunden bei Zimmertemperatur digerirt, mit derselben Verdauungssalzsäure zum Volumen von 1 l gebracht, filtrirt.)

Die Verarbeitung war in der gewöhnlichen Weise geübt: neutralisirt, eingedampft, filtrirt, weiter eingedampft, mit Alkohol gefällt, damit entwässert, der Alkohol durch Aether verdrängt, die ätherfeuchte Substanz in der Reibschale trocken gerieben.

Die nähere Untersuchung dieses Präparats ergab nun Folgendes:

Die Substanz ist äusserst leicht und vollständig schon in kaltem Wasser mit schwach alkalischer Reaction löslich. Die Lösung ist fast ganz klar, etwas gelblich gefärbt, schäumend. Eine 2 proc. Lösung zeigte gegen Reagentien folgendes Verhalten:

1. Essigsäure bewirkt, in kleinerer oder grösserer Quantität zugesetzt, keinerlei Trübung oder Veränderung. Das Verdauungsproduct ist also vollkommen frei von dem Ausgangsmaterial, welches durch Essigsäure fällbar ist.

2. Bei Zusatz von Ferrocyankalium bleibt die mit Essigsäure angesäuerte Lösung längere Zeit klar.

3. Die mit Essigsäure angesäuerte Lösung bleibt bei Zusatz des gleichen Volumens gesättigter Kochsalzlösung klar, beim doppelten Volumen entsteht eine leichte Trübung, welche sich beim Erhitzen löst, beim Erkalten wiederkehrt.

4. Bei Zusatz von Salpetersäure bleibt die Lösung klar, trübt sich, wenn alsdann das gleiche Volumen gesättigter Kochsalzlösung hinzugesetzt wird.

5. Kupfersulfatlösung bewirkt nur eine leichte Trübung,

6. Bas. Bleiacetat einen starken, im Ueberschuss des Reagens fast ganz löslichen Niederschlag.

7. Quecksilberchlorid, Tannin, Phosphorwolframsäure + Salzsäure geben starken Niederschlag.

8. Millon's Reagens: starke positive Reaction.

9. Natronlauge + Kupfersulfat: intensiv rothviolette Färbung.

10. Beim Verreiben mit Kochsalz in Substanz trübt sich Lösung ein wenig, es entsteht jedoch kein Niederschlag; bei nachträglichem Zusatz von Essigsäure und weiterem Verreiben mit Kochsalz entsteht ein klebriger Niederschlag in nicht sehr erheblicher Menge. Das Filtrat bleibt bei weiterem Verreiben mit Kochsalz und Essigsäure klar, giebt dagegen starke Trübung beim Verreiben mit Ammonsulfat.

11. Eine Quantität der Lösung wurde mit Ammonsulfat in der Wärme bei alkalischer und sauerer Reaction nach einander gesättigt und erkaltet etc. Das Filtrat zeigt kaum Andeutung von Biuretreaction.

Nach alledem besteht das aus meiner Atmidalbumose durch Pepsinverdauung dargestellte »Pepton« aus einem Gemisch von primären und secundären Albumosen (Deuteroalbumose) unter starkem Ueberwiegen der letzteren, welche sich in Nichts von dem durch intensive Pepsinverdauung aus Fibrin dargestellten unterscheiden. Das Ueberwiegen der späteren Producte der Verdauung ist sehr bemerkenswerth, leider kann ich nicht mehr eruiren, wie lange die Verdauung gedauert hatte, eine Angabe darüber fehlt.

Weiterhin wurde noch der von Neumeister angegebene vergleichende Versuch über das Verhalten von Serumalbumin und Atmidalbumose zu Pepsinsalzsäure wiederholt.

2 g trockenes Serumalbumin einerseits (A) und 2 g der von mir aus Fibrin dargestellten Atmidalbumose andererseits (B) wurden in breithalsigen Glasstöpselgläsern mit je 100 ccm Pepsinsalzsäure[1]) übergossen und wiederholt kräftig, beide Gläser möglichst gleichmässig, geschüttelt. Die Gläser wurden die ersten Stunden, um sie besser beobachten zu können, in einen mit warmem Wasser von 38—40° gefüllten Kessel gestellt, später kamen sie in den Thermostaten bei 39—40°.

1) Dieselbe war in der gewöhnlichen Weise, wie oben angegeben, dargestellt, jedoch hatte die Extraction des Pepsins dieses Mal 2 Tage gedauert.

Das Fibrinproduct, welches nur theilweise in Wasser löslich war, hatte sich nach 2½ Stunden völlig gelöst, vom Serumalbumin waren noch einige Reste ungelöst. Eine Probe der Lösung des Fibrinproducts gab, nach der angegebenen Zeit neutralisirt, dann mit Essigsäure versetzt, nur eine ganz minimale Trübung. von unveränderter Atmidalbumose, die Lösung des Serumalbumins neutralisirt, dann ganz schwach mit Essigsäure angesäuert und zum Sieden erhitzt, gab eine nicht sehr erhebliche Ausscheidung von coagulirtem Eiweiss. Nach im Ganzen 24stündiger Digestion waren die Erscheinungen dieselben, jedoch schwächer. 80 ccm beider Lösungen wurden nun mit Natriumcarbonat neutralisirt, dann unter Ansäuern mit Essigsäure aufgekocht bezw. eingedampft, nach dem Erkalten wieder auf 80 ccm aufgefüllt und filtrirt. Dabei hatten sich bei B nur einige Flocken ausgeschieden, bei A etwas mehr. Das Filtrat von B war absolut klar, das aus dem Serumalbumin stammende zeigte eine geringe, durch Filtriren nicht zu beseitigende Opalescenz. Von jeder Lösung wurden 10 ccm mit 2 ccm Essigsäure (30proc.) und 20 ccm gesättigter Chlornatriumlösung versetzt: bei beiden Lösungen entstanden schwache Trübungen, die sich beim Erhitzen aufhellten, bei B vielleicht etwas mehr. Beide Lösungen gaben intensive Biuretreaction. Weitere Reactionen anzustellen, schien mir überflüssig.

Irgend merkliche Unterschiede in der Verdaulichkeit von trockenem Serumalbumin und der von mir dargestellten Atmidalbumose konnte ich demnach nicht constatiren; meine Atmidalbumose verhielt sich also wesentlich anders, als die Neumeister's.

2. Verhalten zu Trypsin.

Hinsichtlich des Verhaltens des Atmidalbumins und der Atmidalbumose zu Trypsin sagt Neumeister (a. a. O. S. 76) Folgendes:

»Es ergab sich, dass beide Substanzen auch gegen das proteolytische Pankreasenzym recht widerstandsfähig sind. Sie fielen auch nach 24stündiger Einwirkung beim schwachen

Ansäuren ihrer Lösungen fast vollkommen wieder aus. Dennoch liess sich auch hier eine geringe Peptonisation, und zwar deutlicher, wie bei der Pepsinwirkung, nachweisen. Dagegen zeigte sich Serumalbumin, das zu einem Vergleich derselben Trypsinlösung ausgesetzt wurde, nach dieser Zeit stark peptonisirt.«

Das von mir erhaltene Fibrinprodukt zeigte ein wesentlich anderes Verhalten. Zur Zeit als die Publication Neumeister's erschien, hatte ich bereits einen Versuch mit einer grösseren Quantität meines Fibrinproducts und nach Kühne's Vorschrift hergestellten Pankreaspulver angestellt und die Bildung einer reichlichen Quantiät von Tyrosin, sowie von Leucin constatirt. Ich befand mich noch im Besitz des eingedampften Filtrates. Dasselbe wurde zum Zweck näherer Untersuchung in Wasser gelöst und genau nach dem von Kühne[1]) zur Trennung der Albumosen und des Peptons angegebenen Gange bearbeitet. Die erhaltene Albumoselösung einerseits, die Peptonlösung andererseits wurde durch Kochen mit Baryumcarbonat, Filtriren, genaues Ausfällen mit Schwefelsäure, Eindampfen von Ammonsulfat befreit. Die Albumoselösung zeigte nur eine zweifelhafte Trübung mit Essigsäure, die Peptonlösung nichts.

Die weiteren Reactionen ergaben keinerlei Unterschiede von dem durch Trypsinverdauung aus Fibrin dargestellten Antipepton bezw. Albumosen.

Die Peptonlösung gab keinerlei Fällung mit Ammonsulfat bei neutraler, saurer oder alkalischer Reaction, keine Fällung mit Salpetersäure, keine mit Ferrocyankalium in essigsaurer Lösung, sondern nur mit Quecksilberchlorid und Phosphorwolframsäure + Salzsäure.

Natronlauge + Kupfersulfat bewirkte eine intensiv kirschrothe Färbung.

Die Millon'sche Reaction verlief bei verschiedenen kleinen Modificationen in der Art der Anstellung stets völlig negativ.

Der von den Reactionen noch gebliebene Rest der Antipeptonlösung wurde durch Eingiessen in Alkohol absolutus gefällt und Antipepton in seinen charakteristischen Eigenschaften

---

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 29 S. 2.

erhalten. Von einer Reindarstellung nach dem Kühne'schen Verfahren durch Fällung mit Phosphorwolframsäure glaubte ich, absehen zu können.

Die Albumoselösung charakterisirte sich nach ihren Reactionen als ein Gemisch von Deuteroalbumose (viel) und primären Albumosen (wenig). Hervorheben möchte ich noch besonders, dass die Lösung die Millon'sche Reaction in der intensivsten Weise gab. Es ist in der That höchst überraschend, in wie ausgezeichneter Weise bei genauer Befolgung der von Kühne angegebenen Vorschrift mittels eines so einfachen Verfahrens die glatte Trennung von Körpern gelingt, die anscheinend so wenig Aussicht für die Trennung bieten. Ob das Antipepton in der That ganz frei ist von der aromatischen Oxygruppe, wie es nach dem Ausfall der Millon'schen Reaction scheint, müssen weitere Versuche lehren. Die Wahrscheinlichkeit, dass dem so sei, ist eine sehr grosse.

Gegen den Nachweis, dass die Verdauungsproducte keine unveränderte Atmidalbumose enthalten, könnte noch der Einwand erhoben werden, dass das Kochen mit Baryumcarbonat verändernd auf dieselbe eingewirkt haben könne. Es wurde daher noch ein Versuch angestellt, bei welchem gleichzeitig die Quantität des Tyrosins festgestellt werden sollte.

20 g Fibrinproduct wurde in lauwarmem Wasser gelöst (die Lösung erfolgte nicht vollständig), die trübe Lösung in eine Glasstöpselflasche gebracht, 1 l Chloroformwasser (ein Theil desselben wurde zum Nachspülen der Schale benutzt, in welcher das Fibrinproduct gelöst worden war) und 2 g trockenes, nach Kühne dargestelltes Pankreaspulver hinzugegeben, gut durchgeschüttelt, die Mischung mit Natriumcarbonat leicht alkalisirt (A). Zur Controlle wurden 2 g desselben Pankreaspulvers mit Chloroformwasser und etwas Natriumcarbonat angesetzt (B). Beide Flaschen wurden nun 68 Stunden im Thermostaten bei 39—40° gehalten. Zur Prüfung des Pankreaspulvers auf seine Wirksamkeit wurde für den Fall eines etwaigen negativen Ausfalls des Versuches mit Fibrinproduct noch eine dritte Mischung (C) angesetzt, welche an Stelle von Fibrinproduct 60 g sterilisirtes,

in Chloroformwasser aufbewahrt gewesenes Fibrin enthielt, sonst ebenso zusammengesetzt war und gleichfalls digerirt.

Nach der angegebenen Zeit wurde die Mischung, welche während der Digestion öfters geschüttelt wurde, unter leichtem Ansäuern mit Essigsäure zum Sieden erhitzt und filtrirt, die Filtrate zum Syrup eingedampft. Auf dem Filter war bei A und B äusserst wenig geblieben, bei C ziemlich viel auscoagulirtes Eiweiss.

Aus dem stark braungefärbten Rückstand von A schied sich bei längerem Stehen Tyrosin in reichlicher Quantität ab. Dasselbe wurde nach dem Durchrühren mit Wasser abfiltrirt, ein wenig mit kaltem Wasser nachgespült, dann vom Filter gespritzt auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit Wasser, Alkohol, Aether gewaschen, bei 110° getrocknet und gewogen. Es wurde so 0,337 g völlig reines, schneeweisses Tyrosin erhalten = 1,685%. Das Filtrat gab auf Essigsäurezusatz eine ganz geringe flockige Trübung, lieferte beim Eindampfen Leucin. Aus der Controllprobe mit Pankreaspulver allein wurde nur ein sehr geringer Abdampfungsrückstand erhalten, in welchem mikroskopisch reichlich Leucin nachweisbar war, Tyrosin konnte nicht constatirt werden, es blieb wenigstens etwas zweifelhaft. Jedenfalls kann die Tyrosinbildung nur auf die Atmidalbumose aus Fibrin bezogen werden.

Weiterhin wurde noch die Bildung von Tryptophan bei Zusatz von Bromwasser und etwas Essigsäure zu der oben erwähnten mit Wasser verdünnten Mutterlauge aus dem Fibrinproduct constatirt.

3. Wirkung der Fäulnissbakterien.

Neumeister fand sein Product resistent gegen Fäulnissbakterien. Er sagt (a. a. O. S. 76):

»Nicht minder resistent als gegen die digestiven Processe scheinen die beiden Körper gegen Fäulnissbakterien zu sein. Selbst nach tagelangem Stehen zeigten ihre durch Soda schwach alkalischen Lösungen keine Fäulniss, auch nicht, nachdem sie durch eineSpur faulenden Pankreassaft inficirt worden waren.«

Ich habe oben schon über die Ergebnisse der Fäulnissversuche berichtet, aus welcher hervorgeht, dass die von mir erhaltene Atmidalbumose in grossem Umfang der spaltenden Wirkung der Fäulnissbakterien unterliegt. Dieselben sind lange vor der Arbeit von Neumeister angestellt worden. Wiederholt hatte sich auch beim Arbeiten mit den Lösungen der Eintritt der Fäulniss an kleinen stehen gebliebenen, nicht weiter benutzten Resten bemerkbar gemacht. Nach der Publication von Neumeister habe ich noch einen speciellen Versuch über die Schnelligkeit des Eintritts der Fäulniss ausgeführt.

Es wurden je 2 g käuflichen Peptons und meines Fibrinproducts in 200 ccm Wasser gelöst, die Lösungen leicht alkalisirt und in offenen Bechergläsern bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach einigen Tagen waren beide Lösungen in stinkende Fäulniss übergegangen, dieselbe trat sogar in der Lösung des Fibrinproducts früher ein als in der Lösung des Handelspeptons.

Auch in dieser Beziehung verhält sich also meine Atmidalbumose anders als die Neumeister's.

4. Fütterungsversuche.

Wenn die in den vorhergehenden Abschnitten niedergelegten Resultate nun auch zeigen, dass die, durch Einwirkung des überhitzten Wassers auf Eiweiss erhaltenen, Producte den Zwischenproducten der Pepsinverdauung sehr nahe stehen und es wahrscheinlich machen, dass eine wesentliche Aenderung der chemischen Structur des Eiweisses beim Erhitzen nicht stattgefunden hat, so ist die schliessliche Entscheidung über die Stellung desselben zum Eiweiss doch nur von Fütterungsversuchen zu erwarten.

Nur von einer Substanz, welche sich in Bezug auf ihre stoffliche, nährende Wirkung im Organismus dem Eiweiss gleich verhält, werden wir annehmen dürfen, dass sie noch die innere Structur des Eiweisses besitzt; auf chemischem Wege ist diese Frage bisher nicht zu lösen, hier versagen uns vorläufig noch die Mittel der rein chemischen Forschung, da unsere Kenntnisse über den chemischen Bau des Eiweissmolecüls viel zu mangelhaft sind, um die Lösung einer solchen Aufgabe zu ermöglichen.

Ergiebt sich in der That, dass die Producte der Einwirkung des Wassers auf Eiweiss das Eiweiss im Organismus ersetzen können, so ist damit erwiesen, dass eine Aenderung des Eiweissmolecüls stattfinden kann — dass eine solche vorhanden ist, zeigt in unzweifelhafter Weise das Minus an nicht oxydirtem Schwefel —, ohne nothwendig den Bau des Eiweissmolecüls im Ganzen zu beeinflussen, und es ist damit zugleich die wissenschaftliche Unterlage für die Anwendung dieser Producte zu Ernährungszwecken gegeben.

Von vornherein wird man aber die Erwartungen nicht zu hoch spannen dürfen. Der Ersatz der natürlichen Nahrungsmittel durch künstliche Mischungen ist eine Aufgabe, die um so schwerer zu lösen ist, je weiter man in dem Aufbau der Nahrung aus chemisch reinen Substanzen hinabsteigt, je reiner die angewendeten Materialien sind; und eine Nahrung aus solchen zu construiren, welche auf lange Zeit, auf einen ansehnlichen Theil der natürlichen Lebensdauer, die natürliche Nahrung zu ersetzen im Stande ist — das ist bisher wohl überhaupt nicht gelungen. Der fragliche Beweis wird auch dann schon für erbracht gelten dürfen, wenn es auch nur kurze Zeit gelingt, das Eiweiss der Nahrung durch das aus Eiweiss dargestellte Product zu ersetzen.

Zu den Fütterungsversuchen wurde zuerst das aus Fleisch hergestellte Product verwendet, einerseits mit Rücksicht auf die praktische Verwerthbarkeit, andererseits, weil die Entschwefelung bei diesem eine weitergehende war, wie bei der Atmidalbumose aus Fibrin, positiv ausfallenden Versuchen also eine grössere Beweiskraft zukam. Die Fütterungsversuche sollten naturgemäss am Hund angestellt werden, allein der Ausführung der Versuche stellten sich grosse, bisher nicht zu überwindende Schwierigkeiten entgegen. Bei den Vorversuchen nahmen die Thiere die Nahrung nur widerwillig auf, verweigerten nach einigen Tagen die Nahrungsaufnahme ganz oder nahmen die Nahrung nur zum Theil auf; sie erbrachen dieselbe und verzehrten das Erbrochene nur unvollständig wieder. Ich sah mich deshalb genöthigt, von der Verwendung von Hunden Abstand zu nehmen, und stellte Fütterungsversuche an Hühnern an, welche unter Absehen von der Controlle der N-Ausscheidung nur den Zweck vorläufiger Orientirung hatten.

Versuch I.

Aus 160 g Amylum und einer 30 g Trockensubstanz entsprechenden Quantität Fleischproduct wurden Pillen hergestellt, indem ein Theil des Amylums verkleistert wurde, und diese im lufttrocknen Zustande zwangsweise verfüttert. Das Verhältnis zwischen N-freier und N-haltiger Substanz in diesem Gemisch entspricht ungefähr dem im Hafer enthaltenen. Wasser bekam das Thier nach der Fütterung tagüber in beliebiger Quantität, zur Nacht wurde das Wassergefäss entfernt. Die Wägung und Fütterung fand des Morgens statt, das Uebrige erhellt aus der Tabelle.

Datum	Gefüttert	Körpergewicht	Differenz z. vorhergehend. Tag	Bemerkungen
12. VI. 85	25 g Pillen	1006	—	
13. » »	40 » »	986	— 20	
14. » »	40 » »	990	+ 4	
15. » »	45 » »	980	— 10	
16. » »	55 » »	978	— 2	
17. » »	57 » »	963	— 15	Dünne Entleerungen in geringer Quantität.
18. » »	30 » »	975	+ 12	Starke Diarrhöe. Der Kropf noch stark gefüllt.
19. » »	Nichts	961	— 14	
20. » »	Hafer in beliebiger Quantität	925	— 36	
21. » »		990	+ 65	
22. » »		996	+ 6	
23. » »	Gerste in beliebiger Quantität	1060	+ 64	
24. » »		1102	+ 42	Bis zum 29. erhielt das Huhn weiter Gerste, d. Körpergewicht betrug am 29. VI. 1178 g.

Die Entleerungen enthielten massenhaft unverändertes Amylum, dagegen nur äusserst kleine Mengen von Eiweisskörpern und zwar von Albumose.

Zur Untersuchung auf Gehalt an Atmidalbumose oder etwaige Verdauungsproducte derselben wurden die feuchten Entleerungen unter Beigabe von Sand mit 30 proc. Alkohol verrieben, filtrirt der Auszug verdunstet, wiederum mit Wasser aufgenommen, wobei harnsaure Salze ungelöst blieben, filtrirt, das Filtrat mit Quecksilberchlorid gefällt, der Niederschlag abfiltrirt, ausgewaschen und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Nach Abscheidung des Schwefelquecksilbers, die ziemliche erhebliche

Schwierigkeiten machte, zeigte die Lösung starke Biuretreaction, dagegen keine Fällbarkeit durch Essigsäure und Essigsäure + Kochsalzlösung. Sie enthält also kein unverändertes Product, dagegen Deuteroalbumose bezw. Pepton.

Dieser Vorversuch zeigt, 1. dass das Fleischproduct gut resorbirt wird 2. dass das gewählte Gemisch keineswegs geeignet ist, die natürliche Nahrung des Huhns zu ersetzen.

In den folgenden Versuchen suchte ich also das Futter zu verbessern.

Da die Entleerungen massenhaft Amylum enthielten, andererseits es aber nicht räthlich erschien, die schon ohnehin relativ hohe Quantität des Fleischproducts noch weiter zu vermehren, so ersetzte ich das Amylum zum grossen Theil durch käufliches Dextrin. Ein weiterer Fehler der Mischung schien darin zu liegen, dass sie keine unverdaulichen Substanzen enthielt. Diesem Mangel suchte ich durch feingeschnittenes Heu abzuhelfen, welches vorher einige Zeit auf 150° erhitzt war, um das Eiweiss desselben möglichst unlöslich für die Verdauungssäfte zu machen und die mechanische Zerkleinerung zu erleichtern. Bei dem an sich schon sehr geringen Eiweissgehalt des Heu's konnte man den durch den Heuzusatz bewirkten Eiweissgehalt der Pillen ausser Betracht lassen. Die Pillen wurden aus 90 g Dextrin, 70 g Amylum, einer 30 g aschefreiem Trockenrückstand entsprechenden Quantität Fleischproduct und 10 g zerkleinertem Heu unter Zusatz von Wasser hergestellt. Das Fleischproduct war in Form einer syrupösen Lösung von bekanntem Gehalt vorräthig und zwar in einem Kolben mit Watteverschluss. Aus dem Kolben wurde die annähernd erforderliche Quantität mittelst einer sterilisirten Pipette entnommen, der Kolben dann auf's Neue sterilisirt, dann die nöthige Quantität der Lösung abgewogen. Das angegebene Quantum der Materialien lieferte rund 250 g lufttrockene Pillen, jeden Tag erhielt das Huhn 50 g Pillen, in diesen also 32 g Kohlehydrate (lufttrocken), 6 g Atmidalbumose + Fleischbasen und sonstige in Wasser lösliche organische Substanzen des Fleisches, 2 g Heu und ca. 1,1 g[1]) anorganische

1 1,126 g Pillen enthielten 0,0254 Asche = 2,25 %.

in dem Amylum, Dextrin, Fleischproduct und Heu enthaltene Salze. Die Aschequantität schien mir gross genug, um Bedenken wegen etwaiger Folgen ungenügender Aschezufuhr auszuschliessen. Nicht so sicher lässt sich behaupten, dass auch die Zusammensetzung der Asche den Bedürfnissen des Thieres ganz entsprach.

Der Versuch wurde an demselben Huhn angestellt wie in Versuch I und gab folgendes tabellarisch wiedergegebenes Resultat:

Versuch II.

Datum	Verfüttert	Körpergewicht	Differenz	Bemerkungen
18. VII. 85	50 g Pillen,	1205	—	
19. » »	ebenso an allen	1203	— 2	
20. » »	folgenden Ver-	1140	— 60	
21. » »	suchstagen	1193	+ 53	
22. » »		1178	— 15	
23. » »		1193	+ 15	
24. » »		1183	— 10	
25. » »		1203	+ 20	Im Laufe des 25. starke Darmentleerungen.
26. » »		1128	— 75	
27. » »		1176	+ 48	
28. » »		1178	+ 2	
29. » »		1208	+ 30	Im Laufe des 29. starke Entleerungen.
30. » »		1128	— 80	
31. » »		1173	+ 45	
1. VIII. »		1191	+ 18	

Die Fütterung hat also im Ganzen 14 Tage gedauert, und es wurden während dieser Zeit 14 × 50 = 700 g Pillen verbraucht. Die Pillen wurden im Ganzen gut vertragen, was bei dem vollständigen Ersatz der gewohnten natürlichen, pflanzlichen Nahrung durch die gewählte Mischung an sich wohl schon sehr bemerkenswerth ist; das Huhn erschien allerdings am Ende der Fütterung nicht so munter, wie bei der natürlichen Ernährung, indessen ist es sehr schwer, damit zu einem bestimmten Urtheil zu kommen. Jedenfalls machte das Huhn nicht den Eindruck eines kranken Thieres.

Das Körpergewicht betrug bei Beginn der Fütterung 1205 g, am Ende derselben 1191 g, das Thier hatte also 14 g = 1,16% des Körpergewichts eingebüsst. Das ist an sich gewiss ein durchaus zu vernachlässigender Gewichtsverlust. Es fragt sich aber, ob diese Rechnung ganz beweisend ist. Wir finden in der Reihe auffällig grosse Schwankungen des Gewichts, welche fast eine gewisse Periodicität haben. Die zeitweise eintretende starke Gewichtsabnahme scheint mit zeitweise stattfindenden starken Darmentleerungen im Zusammenhang zu stehen, das vorangehende Ansteigen des Körpergewichts also mit einer Zurückhaltung von Darminhalt. Dass Unregelmässigkeiten in den Verdauungsfunctionen stattfanden, geht auch daraus hervor, dass der Kropf vor der, regelmässig des Morgens vorgenommenen, Fütterung oft noch vom vorigen Tage zurückgebliebene Nahrung enthielt. Zum Theil mögen die Schwankungen des Körpergewichts auch von Unregelmässigkeiten der Wasseraufnahme herrühren, die sich nicht genau reguliren liess. Wie dem auch sei, jedenfalls fand zeitweise ein auffälliges Ansteigen des Körpergewichts statt, welches wahrscheinlich von einer vermehrten Anfüllung des Darmcanals abhing. Ein solches Ansteigen macht sich auch am Schluss des Versuchs geltend. Die Berechtigung, gerade diese Zahl der Berechnung des Gewichtsverlustes zu Grunde zu legen, kann bestritten werden. Wenn aber der Gewichtsverlust auch ein grösserer gewesen sein mag, so ist doch nicht zu bezweifeln, dass das Huhn längere Zeit mit einer das Product aus Fleisch als einzige Eiweisssubstanz enthaltenden Nahrung[1]) hatte ernährt werden können und sich dabei annähernd in seinem Körperbestande erhalten hatte. Man konnte nun noch den Einwand erheben, dass sich dasselbe vielleicht auch mit einer nur aus Amylum, Dextrin und Heu bestehenden Nahrung hätte erreichen lassen, vermöge der in diesen Materialien noch enthaltenen Eiweisssubstanzen. Um diesen Einwand zu prüfen, wurde das Thier im unmittelbaren Anschluss an diese Versuchsreihe mit Pillen gefüttert, welche nur aus 90 g Dextrin, 70 g

1) Abgesehen von den Spuren stickstoffhaltiger Substanzen im Amylum, Dextrin und Heu.

Amylum, 10 g Heu bestanden. Der Versuch scheiterte an einer sehr eigenthümlichen Schwierigkeit: die Pillen rückten nicht aus dem Kropf weiter. Am I. VIII. wurden bei einem Anfangsgewicht von 1191 g 50 g Pillen eingestopft. Dieses gelang auch noch am 2. VIII bei einem Körpergewicht von 1168 g. Am 3. VIII. war der Kropf noch stark gefüllt, es gelang nur 30 g Pillen beizubringen (Körpergewicht vor der Fütterung 1153 g), am 4. VIII. wurden noch 30 g eingestopft (Körpergewicht 1118 g), am 5. VIII. Früh war der Kropf so prall gefüllt, dass an eine Fortsetzung des Versuchs nicht zu denken war. Das Thier nahm, nachdem es noch einige Tage gefastet hatte, Hafer zu sich und erholte sich vollständig. Selbstverständlich ist unter diesen Umständen auch das Körpergewicht nicht zu Berechnungen zu verwerthen, jedenfalls hat aber das Körpergewicht ziemlich erheblich abgenommen und es geht wenigstens soviel aus dem Versuch hervor, dass eine Ernährung ohne Zusatz von Fleischproducten nicht möglich war. Möglicherweise ist der geringe Gehalt der Nahrung an Salzen Schuld an der mangelhaften Verwerthung.

Zur Controle für die Brauchbarkeit des ganzen Verfahrens wurden nunmehr Versuche genau in derselben Anordnung ausgeführt, nur mit dem Unterschied, dass die Pillen statt des »Fleischproducts« Pepton enthielten, welches vorher aus mit Wasser extrahirtem Fleisch durch Pepsinverdauung dargestellt war[1]). Das »Pepton« bestand, wie kaum besonders erwähnt zu werden braucht, im Wesentlichen aus Albumosen. Die Versuche gingen von der Voraussetzung aus, dass die Fähigkeit des »Peptons« resp. der Albumosen, an die Stelle des Eiweisses der Nahrung zu treten, feststeht. Der Aschengehalt dieses Fleischpeptons[2]) stimmte mit dem des Fleischproducts nicht überein, er betrug

1) Ueber die Darstellung habe ich leider nichts notirt, es steht jedoch fest, dass zur Verdauung künstlicher Magensaft aus Finzelberg's Pepsin benutzt wurde, und es ist wohl sicher, dass das »Pepton« durch Alkohol gefällt war.

2) Um Missverständnisse zu vermeiden, bemerke ich noch besonders, dass das käufliche »Fleischpepton« mit diesem Präparat nichts zu thun hat.

10,48 %[1]), die Asche bestand jedoch zu einem grossen Theil aus Chlornatrium, welches in den Fleischproducten nur in sehr kleiner Quantität vorhanden ist. Auch dieser Versuch konnte leider nicht so lange durchgeführt werden, wie ich es beabsichtigt hatte. Da die Möglichkeit vorlag, dass die früher gewählte Quantität Pillen, absolut genommen, unzureichend war, so wurde die tägliche Ration gradatim auf 55, 60, 65 g gesteigert, aber schon nachdem zum ersten Mal 65 g Pillen eingestopft waren, enthielt der Kropf am nächsten Tage noch Reste der Pillen, und als trotzdem wieder 65 g eingestopft wurden, war der Kropf am nächsten Tage so voll, dass an eine Fortsetzung der Fütterung nicht zu denken war und der Versuch abgebrochen werden musste. Der an einem Hahn von 1153 g Anfangsgewicht ausgeführte Versuch hatte so im Ganzen nur 11 Tage gedauert. Die näheren Versuchsdaten sind in nachfolgender Tabelle enthalten.

Versuch III.

Datum	Gewicht der verfütterten Pillen	Körpergewicht	Differenz	Bemerkungen
	g			
4. XI. 85	50	1153	—	
5. » »	50	1193	+ 40	
6. » »	50	1193	0	
7. » »	50	1173	— 20	
8. » »	50	1145	— 28	
9. » »	50	1163	+ 18	
10. » »	55	1138	— 25	
11. » »	55	1133	— 5	
12. » »	60	1135	+ 2	
13. » »	65	1135	0	
14. » »	65	1126	+ 1	Kropf enthält noch Pillen
15. » »	0	1208	+ 72	Kropf ganz voll.

Im Ganzen ist demnach das Gewicht des Thieres während der Fütterung ziemlich auf gleicher Höhe geblieben. Das Ansteigen am ersten Tage nach der Fütterung rührt ohne Zweifel

1) 0,787 g bei 110° getrocknet, hinterliess 0,0812 Asche = 10,48 %.

davon her, dass der Hahn unmittelbar nach dem Einkauf zum Versuch genommen wurde und augenscheinlich einige Zeit gefastet hatte. Dass das Thier sehr hungrig war, geht daraus hervor, dass es die ihm in einer Porcellanschale hingehaltenen Pillen gierig aufpickte, während es dieses später nicht mehr that, sondern, wie die anderen Hühner, gestopft werden musste.

Das Endgewicht des Thieres übersteigt das Anfangsgewicht um 55 g; selbstverständlich bedeutet diese Gewichtsvermehrung keine Zunahme des Körpergewichts, da der Kropf am Ende des Versuchs noch ganz voll war. Dass die scheinbare Zunahme des Körpergewichts nur auf der Stagnation der Nahrung beruht, geht auch aus Folgendem hervor. Dem Hahn wurde am 15. Hafer vorgesetzt, von dem er nur wenig verzehrte, das Körpergewicht betrug am 16. 1188 g. Am 16. nahm er rund 50 g Hafer zu sich, trotzdem sank das Körpergewicht unter reichlichen Entleerungen. Es betrug am 17. 1148 g, stieg dann allmählich, als das Thier Hafer ad libitum erhielt, bis 1248 g am 22.

Das Allgemeinbefinden des Thieres war nicht so gut, wie bei der Fütterung mit den Fleischproduct enthaltenden Pillen in Versuch II, namentlich an den letzten Tagen der Reihe war es augenscheinlich krank. Der Hahn krähte nicht mehr, hatte es aufgegeben, die Stange zum Sitzen zu benützen, stand (oder lag) vielmehr am Boden des Käfig's und liess den Kopf hängen. Der Kamm und die lappigen Anhänge am Schnabel waren blass und welk geworden. Das Alles änderte sich in wenigen Tagen, als das Thier wieder Hafer erhielt. Diese Symptome waren bei dem Thier in Versuch II entschieden nicht aufgetreten, wenn ich auch nicht behaupten will, dass dasselbe sich ganz wie ein normal ernährtes verhielt.

Indem ich mir überlegte, woran es liegen könne, dass die Verarbeitung der Nahrung im Magendarmcanal augenscheinlich nicht in normaler Weise vor sich ging, kam ich auf die Vermuthung, dass der Gehalt der Nahrung an unverdaulicher Substanz noch zu klein sein möchte oder das Heu überhaupt seiner mechanischen Beschaffenheit nach nicht geeignet sein möchte,

die natürliche unverdauliche Substanz zu ersetzen. Es schien mir zweckmässig, diese selbst anzuwenden.

Durch Ausschlemmen von Excrementen, die von mit Hafer gefütterten Hühnern herrührten, mit Wasser, vielfaches Waschen des Rückstandes und schliessliches Trocknen, wurde eine grössere Quantität unverdaulicher Hülsen dargestellt, welche nun bei der Herstellung der Pillen benützt wurden. Statt der sonst benützten 10 g Heu wurden 20 g dieser Fasern, etwas zerkleinert, angewendet. Da dieselben sehr leicht sind, so repräsentiren die 20 g ein sehr ansehnliches Volumen. Dass diese Fasern kein oder doch sehr wenig für den Körper noch verwerthbares Eiweiss mehr enthielten, konnte wohl sicher angenommen werden. Mit den so erhaltenen Pillen, deren Gehalt an Kohlehydraten und Pepton nur ein Weniges geringer war, wurde an demselben Hahn, der inzwischen frei gelassen und mit Hafer gefüttert war, noch ein zweiter Versuch gemacht. Um sein Nahrungsbedürfnis zur Erhaltung des Gleichgewichts zu verringern, liess ich ihn einige Tage vor Beginn des Versuchs hungern.

Versuch IV.

Datum	Gewicht der verfütterten Pillen	Körpergewicht	Differenz	Bemerkungen
14. XII. 85	50	1241	—	
15. » »	50	1283	+ 42	
16. » »	50	1288	+ 5	
17. » »	50	1288	0	
18. » »	50	1308	+ 20	
19. » »	60	1303	— 5	
20. » »	60	1318	+ 15	
21. » »	30	1345	+ 27	Kropf stark gefüllt, daher weniger Pillen
22. » »	50	1298	— 47	
23. » »	50	1307	+ 9	
24. » »	50	1358	+ 51	Kropf noch gänzlich voll
25. » »	—	1333	— 25	Kropf noch ganz voll, Versuch abgebrochen

Die Beimischung einer grösseren Quantität von Fasern hatte also die erhoffte Wirkung nicht gehabt, die Nahrung stagnirte

nach einiger Zeit ebenso wie im früheren Versuch. Die Pillen bewirkten ebensowenig wie im vorigen Versuch diarrhöische Entleerungen, das Allgemeinbefinden war, ebenso wie im vorigen Versuch, gegen Ende der Fütterung stark beeinträchtigt. Ueber die Ursache dieser Störung des Allgemeinbefindens lässt sich vorläufig nichts Bestimmtes sagen; vielleicht liegt sie darin, dass das in der Nahrung enthaltene Gemisch von anorganischen Salzen dem Thier nicht zuträglich war. Sehr bemerkenswerth ist jedenfalls, dass die scheinbar erhebliche Affection des Organismus sehr schnell verschwand, als das Thier seine gewohnte Nahrung erhielt. Bei der Section nach einigen Tagen zeigte sich der Darm nicht abnorm gefüllt, auch im Uebrigen nichts Bemerkenswerthes.

Schliesslich wurden noch zwei Gegenversuche an Hühnern ausgeführt, der eine (V) mit den beim Erhitzen des Fleisches erhaltenen Rückständen, der andere (VI) mit Fleisch.

In Versuch V wurden die Pillen hergestellt aus: 90 g Dextrin, 70 g Amylum, 35 g Fleischrückständen, 10 g feingeschnittenem Stroh, 1 g Chlornatrium und 1,5 g Monokaliumphosphat (KH_2PO_4), dessen Lösung vorher bis zu leicht alkalischer Reaction mit Natriumcarbonatlösung versetzt war. Den Zusatz von Salzen hielt ich in diesem Falle für nothwendig, um etwaige Folgen der Entziehung von Aschenbestandtheilen zu vermeiden. Die Einzelheiten und das Resultat des Fütterungsversuches sind aus nachfolgender Tabelle zu ersehen.

(Siehe Tabelle V auf S. 234.)

Die Pillen wurden anscheinend sehr gut vertragen: dünne Entleerungen traten nicht auf, und in den ersten 8 Tagen rückte die Nahrung auch gut aus dem Kropf vor. Dementsprechend zeigte auch das Körpergewicht nur geringe Schwankungen. Nach der achten Fütterung fand sich aber am nächsten Tage der Kropf noch ziemlich voll, so dass die Fütterung einen Tag ausgesetzt wurde. Das Allgemeinbefinden war bis zum 9. III. gut, an diesem Tage merklich gestört, die Störung nahm zu, so dass das Thier am 11. III. entschieden krank erschien und der Versuch abgebrochen werden musste.

Versuch V.

Datum	Gewicht der verfütterten Pillen	Körper-gewicht	Differenz	Bemerkungen
28. II. 86	50	1545	—	
1. III. »	50	1548	+ 3	
2. » »	50	1533	— 15	
3. » »	50	1528	— 5	
4. » »	50	1520	— 7	
5. » »	55	1516	— 7	
6. » »	55	1528	+ 12	
7. » »	55	1538	+ 10	
8. » »	Nichts	1535	— 3	Kropf noch ziemlich voll.
9. » »	55	1499	— 36	
10. » »	55	1506	+ 7	
11. » »	55	1511	+ 5	
12. » »	55 g Hafer	1481	— 30	
13. „ »	55 » »	1511	+ 30	

Endlich wurde, wie erwähnt, noch ein Versuch mit Fleisch selbst in der Pillenmischung angestellt und zwar an demselben Huhn, welches sich inzwischen bei gewöhnlicher Fütterung — grösstentheils Hafer — vollständig erholt hatte. Um die Pillen vor dem Verderben zu schützen, wurden sie vor der Anwendung im strömenden Dampf sterilisirt. Im Uebrigen waren die Verhältnisse dieselben, ein Zusatz von Salzen fand nicht statt; die Pillen, wie bisher, portionsweise aus je 90 g Dextrin etc. hergestellt, hielten sich, getrocknet, während des Gebrauchs durchaus gut und ohne die geringsten Anzeichen von Zersetzung.

Die Einzelnheiten sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten.

(Siehe Tabelle VI auf S. 235.)

Verdauungsstörungen traten in diesem Versuch überhaupt nicht ein, trotzdem erschien das Huhn schon am 1. IV. nicht mehr ganz munter und machte am 3. IV. den Eindruck eines schwer kranken Thieres, so dass der Fütterungsversuch abgebrochen werden musste, bei der nachfolgenden Haferfütterung erholte es sich sehr schnell.

Versuch VI.

Datum	Gewicht der verfütterten Pillen	Körpergewicht	Differenz	Bemerkungen
24. III. 86	50	1463	—	
25. » »	50	1501	+ 38	
26. » »	50	1515	+ 14	
27. » »	50	1500	− 15	
28. » »	50	1503	+ 3	
29. » »	50	1478	− 25	
30. » »	50	1483	+ 5	
31. » »	50	1473	− 10	
1. IV. »	50	1475	+ 2	
2. » »	50	1453	− 22	
3. » »	50 g Hafer	1413	− 40	
4. » »	50 » »	1403	− 10	

Die im Vorstehenden mitgetheilten Versuche an Hühnern sind wohl geeignet, die Schwierigkeiten zu illustriren, die sich den Ernährungsversuchen mit einer künstlich zusammengesetzten Nahrung entgegenstellen.

Die Ursache der stets — früher oder später — eintretenden schweren Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bleibt durchaus räthselhaft, namentlich in den Fällen, in welchen Störungen Seitens des Verdauungssystems gänzlich fehlten und die Ausnutzung der Nahrung eine durchaus gute zu sein schien. Schlussfolgerungen über den Nährwerth des Productes aus Fleisch lassen die Versuche kaum zu: man kann höchstens sagen, dass dasselbe für kürzere Zeit das Eiweiss ersetzen zu können scheint, die Frage, ob dieses für längere Zeit möglich ist, wird durch die Versuche eigentlich nicht berührt, da die Versuchsanordnung sich als unzureichend ergeben hat.

Versuche an Hunden.

Auch die bisher angestellten Versuche an Hunden haben über die Frage, ob die Atmidalbumose das Eiweiss der Nahrung vollständig zu ersetzen im Stande ist, keine volle Entscheidung gebracht. Ich wählte zu diesem Versuche das aus Fibrin von mir hergestellte Product, weil es von den Thieren williger aufgenommen wurde und nicht, wie das Fleischproduct, Erbrechen erregte.

Der erste Versuch wurde an einem kleinen Hund von 4670 g Anfangsgewicht angestellt. Er sollte nur dazu dienen, festzustellen, ob die Atmidalbumose aus Fibrin gut vertragen und gut assimilirt wird, womöglich auch einen annähernden Begriff über den Nährwerth geben. Der Hund erhielt daher neben dem Atmidalbumosen noch Fleisch, sowie Speck und Reis.

Der erste Fütterungstag war der 12. VII. 92, der letzte der 17. VII, der Versuch umfasst somit 6 Tage. An den ersten 5 Tagen erhielt der Hund 30 g Atmidalbumose (lufttrocken), welche aus einem grösseren, im Glasstöpselglas aufbewahrten Vorrath stammte, 70 g Fleisch, 50 g Reis und 25 g Speck, am 6. Tage, den 17. VII., dasselbe Futter, jedoch kein Fleisch. Die Nahrung wurde willig aufgenommen, auch an dem Tage, an welchem sie kein Fleisch enthielt, verursachte jedoch etwas dünne Entleerungen. Allerdings traten dieselben nicht häufig auf. Sie fanden sich im Käfig vor am 15. früh (Abgrenzung durch Knochen, die am 11. gegen Abend gegeben wurden), am 16. und 18. Es war etwas schwierig, sie vollständig zu sammeln, indessen glaube ich, dieses doch sehr annähernd erreicht zu haben, durch den engen Stabrost, welcher dem Thier zur Unterlage diente, war nur sehr wenig abgeflossen. Die Faeces, gesammelt und etwas getrocknet, wogen 52 g, sie enthielten 6,375 g N (Mittel aus 6,48 und 6,27 g).

An den sechs Fütterungstagen waren im Ganzen verzehrt: 350 g Fleisch, 300 g Reis, 180 g Atmidalbumose, 150 g Speck[1]) Darin ist aufgenommen:

350 g Fleisch à 3,3% N = ...	11,55 N
300 g Reis à 0,97% N = ...	2,91 »
180 g Atmidalbumose à 14,80% N =	26,75 »
zusammen	41,21 N

Somit sind von 41,21 g N 6,375 g = 15,5% nicht resorbirt, 84,5% ausgenutzt, bei einer Nahrung, deren Eiweiss zu fast ²/₃ Atmidalbumose, zu etwas mehr als ¹/₃ aus Fleisch und Reis

1) Der N-Gehalt des Specks ist, als zu geringfügig, nicht berücksichtigt.

stammte. Nimmt man an, dass der N des Fleisches und Reises zu 95% ausgenutzt ist, so würden von dem nicht ausgenutzten N 0,723 g auf diese Nahrungsmittel fallen, somit 5,652 auf die Atmidalbumose. Dieselbe war darnach nur zu 78,9% ausgenutzt.

Das Körpergewicht betrug am Ende des Versuches, also am 18. Früh 4750, es war somit um 80 g gestiegen. Es ist darnach wahrscheinlich, dass der Hund während der Fütterung im N-Gleichgewicht gewesen ist, bezw. noch etwas angesetzt hat. Dafür spricht auch die Untersuchung des Harns. Derselbe konnte freilich nur im Käfig aufgefangen werden, wobei kleine Fehler natürlich unvermeidlich sind, auch die Abgrenzung am Beginne und am Ende des Versuchs ist etwas unsicher.

Im Ganzen wurde entleert 840 ccm nur sehr wenig mit Faeces verunreinigter Harn, welcher durch Chloroformzusatz conservirt wurde. Derselbe enthielt 3,976% N = 33,40 g. Addirt man hiezu den N-Gehalt der Faeces, so ergeben sich im Ganzen 39,773 g, während 41,21 g mit der Nahrung aufgenommen wurden.

Der zweite Versuch ist an einem Hund im Stickstoffgleichgewicht angestellt. Das Versuchsthier war eine Hündin von 24,35 kg Anfangsgewicht, welche sich von einem früheren Versuch her mit einer aus 450 g Fleisch und 100 g Fett bestehenden Nahrung nahezu im Stickstoffgleichgewicht befand. Der Fütterungsversuch zerfällt in eine Vorperiode (I) von 5 Tagen, in welcher der Hund 432 g Fleisch, 60 g Reis und 80 g Fett erhielt, eine Versuchsperiode (II) von 3tägiger Dauer, in welcher das Eiweiss des Fleisches durch Atmidalbumose aus Fibrin ersetzt war und eine Nachperiode von 5 Tagen bei derselben Ernährung wie in I.

Die ursprüngliche Ernährung mit Fleisch und Fett wurde in Periode I durch eine solche mit Fleisch, Fett und Reis ersetzt, weil nach den früher gemachten Erfahrungen die Atmidalbumose bei gleichzeitiger Verabreichung einer kleinen Quantität Reis verhältnissmässig gut vertragen wird. Der angewendete Reis enthielt 0,97 N, verfüttert wurden 60 g Reis, somit wurden pro Tag mit dem Reis 0,582 g N eingeführt. Diesem N-Gehalt

entsprechend, musste eine kleine Quantität Fleisch von den ursprünglich gegebenen 450 g abgezogen werden. Da der N-Gehalt des Fleisches im Mittel 3,246% betrug, so entsprechen 0,582 N rund 18 g Fleisch, es wurden dementsprechend statt der früheren 450 g nur 432 g gegeben. Ebenso musste entsprechend dem Kohlehydratgehalt des Reises etwas weniger Fett gegeben werden. Nimmt man den Kohlehydratgehalt des Reises zu rund 75% an, so entsprechen die Kohlehydrate des Reises ihrem calorischen Werth nach sehr annähernd 20 g Fett, es wurden somit nicht, wie vorher, 100 g, sondern nur 80 g Fett gegeben.

In Periode II sollte nun der N-Gehalt der Extractivstoffe des Fleisches durch Fleischextract, der N-Gehalt der Eiweisskörper durch Atmidalbumose ersetzt werden. In Periode I nahm der Hund in 432 g Fleisch 14,023 N auf. Davon rechnete ich $^1/_{20}$ = 0,701 g als Extractiv-N, was allerdings etwas zu niedrig ist. Die Nahrung wurde demnach folgendermaassen zusammengesetzt:

1. Zum Ersatz des Extractiv-N des Fleisches wurden 50 g Fleischextract (Liebig'sches) zu 250 ccm gelöst, mit etwas Chloroform versetzt. 5 ccm dieser Lösung enthielten im Mittel 0,0881 N, somit waren von dieser Lösung pro Tag 39,8 ccm (entsprechend 7,96 Fleischextract) erforderlich. Die abgemessene Quantität der Fleischextractlösung wurde vor dem Gebrauch durch Kochen von Chloroform befreit.

2. Der Hund nahm in 432 g Fleisch 13,321 g (nämlich 14,022 — 0,701) Eiweiss-N auf. Das angewendete Präparat von Atmidalbumose enthielt im Mittel 14,86% N, es waren von demselben somit 89,53 g pro Tag erforderlich.

3. Ausserdem war noch der Fettgehalt des Fleisches zu ersetzen. Dieser wurde zu 1,5% angenommen (vielleicht etwas zu niedrig) und dementsprechend den 80 g der Periode I noch 6,5 g hinzugefügt.

Somit hatte, um es der leichteren Uebersichtlichkeit wegen zu wiederholen, die Nahrung folgende Zusammensetzung pro Tag:

Periode I und III

432 g Fleisch à 3,246% N = . . .	14,022 g
60 » Reis à 0,97% N = ...	0,582 »
80 » Fett = ...	0,0 »
zusammen	14,604 g

Periode II

89,58 g Atmidalbumose à 14,86% N =	13,321 g
39,8 g Fleischextractlösg. à 0,1762% N =	0,701 »
60 g Reis à 0,97% N = ...	0,582 »
86,5 g Fett	0,0 »
zusammen	14,604 g

Ueber die Ausführung des Versuches ist wenig zu sagen. Der Hund wurde des morgens catheterisirt und ausgespült, dann gewogen und gefüttert. Eine Entleerung von Harn in den Käfig kam nicht vor. Betreffs der Nahrung ist zu bemerken, dass der Reis natürlich mit Wasser gekocht, dann Fett und Fleisch, sowie 1 g Kochsalz hinzugesetzt wurde. In Periode II wurde an den beiden ersten Tagen die Atmidalbumose dem heissen Reisbrei in grober Pulverform zugesetzt und eingeweicht, so dass die einzelnen Bröckchen zwar oberflächlich erweichten, sich aber nicht lösten. Dieses geschah in der Ueberlegung, dass die bei Einführung von Peptonlösungen in den Magendarmcanal regelmässig beobachteten Durchfälle vielleicht durch die plötzliche Ueberschwemmung des Darmcanals mit der reizend auf die Schleimhaut wirkenden Lösung herbeigeführt sein möchten. Indem ich die Atmidalbumose in Pulverform zusetzte, hoffte ich, ähnliche physikalische Bedingungen herbeizuführen, wie bei der Verdauung des Eiweisses und damit eine bessere Ausnutzung. Diese Hoffnung erwies sich später als eine trügerische und die Anwendung der Atmidalbumose in Pulverform als eine unglückliche Maassnahme, welche den Erfolg des Versuchs wesentlich beeinträchtigte. Dünnflüssige Entlerungen traten trotzdem ein und dieselben enthielten reichlich gelatinöse Klümpchen von unveränderter Atmidalbumose. Als am dritten Tage die Atmidalbumose in Lösung gegeben wurde, war die Resorption eine weit bessere.

Bezüglich der Darmentleerungen ist Folgendes zu sagen. Der Fütterungsversuch wurde am 23. früh begonnen, nachdem eine reichliche Darmentleerung erfolgt war (diese war abgewartet worden — der Hund war daran gewöhnt, die Faeces beim Umherführen im Freien in eine untergehaltene Schale zu entleeren). Eine weitere Entleerung fester Faeces erfolgte am 28. früh, dementsprechend begann an diesem Tage die Fütterung mit Atmidalbumose. Die Entleerung war an diesem Tage erwartet worden[1]), der Sicherheit wegen aber am 27. nachmittags noch etwas Kork beigebracht worden. Der N-Gehalt dieser Faeces betrug 2,20 g. Am 29. früh fand sich eine sehr kleine Quantität dünner Entleerungen, deren N-Gehalt zu 0,034 g bestimmt wurde. Am 30. früh wurden dünnflüssige stinkende Entleerungen vorgefunden, welche zum grössten Theil durch den Stabrost hindurch in den unter dem Stabrost befindlichen Zinkeinsatz geflossen waren. Dieselben wurden so vollständig wie möglich gesammelt. Der N-Gehalt derselben betrug 7,597 g. Zusammen mit den obigen 0,034 g waren also an den beiden Tagen 7,631 g N durch den Darm entleert. Am 31. früh wurden wieder stinkende Entleerungen gefunden, deren N-Gehalt 1,96 g betrug. Dann erfolgte eine Kothentleerung (geformte) erst am 5. früh. Eine Abgrenzung der etwa noch dem 30. angehörenden Reste von Faeces aus dem Koth des 31. wurde, als aller Wahrscheinlichkeit nach aussichtslos, nicht versucht. Es ist also wohl möglich, dass die Entleerungen vom 5. früh, welche denen des 31. III., sowie des 1. IV., 2. IV., 3. IV., 4. IV. entsprachen, noch etwas von den der Atmidperiode entsprechenden Faeces enthielten, ihre Consistenz sprach allerdings nicht dafür, es ist auch nicht gerade wahrscheinlich, dass bei den dünnflüssigen Entleerungen noch ein Nahrungsrest im Darm zurückgeblieben sein sollte. Der N-Gehalt der letzten Faeces betrug 2,85 g.

Das Allgemeinbefinden war die ganze Zeit hindurch, auch in Periode II, trotz bestehender Diarrhöe durchaus gut.

---

1) Der Hund hatte bei der Ernährung mit Fleisch und Fett regelmässig alle 5 Tage Faeces abgesetzt.

Die erhaltenen Resultate sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Datum	Körpergew. in kg	N in der Nahrung	N in den Faeces	N im Harn	
23. III. 93	24,35			14,32	
24. » »	24,28	p. d.	Im	14,67	Vor-
25. » »	24,22		Ganzen	14,99	
26. » »	24,13	14,604 g	2,20	13,70	periode
27. » »	24,13			14,40	
28. » »	24,17	p. d.	7,631	11,93	Versuchs-
29. » »	23,98			14,51	periode
30. » »	23,85	14,604 g	1,96	14,68	
31. » »	23,55			14,60	
1. IV. »	23,57	p. d.	Im	13,60	Nach-
2. » »	23,63		Ganzen	13,56	
3. » »	23,70	14,604 g	2,853	13,71	periode
4. » »	23,63			13,37	
5. » »	23,67	—	—	—	

Bezüglich der Ausnutzung des Stickstoffs und des Bestehens von Stickstoffgleichgewicht in den einzelnen Perioden ergibt sich Folgendes:

In der Periode I sind aufgenommen 5 × 14,604 = 73,02 g N, durch die Faeces ausgeschieden 2,20 g, somit resorbirt 70,82 g = 96,9% des aufgenommenen N.

In Periode II sind aufgenommen 3 × 14,604 = 43,81 g N, durch den Darm ausgeschieden 9,59 g, somit resorbirt 34,22 g = 75,8% des aufgenommenen N. Die Rechnung ist wesentlich günstiger für den dritten Tag allein, an welchem die Bedingungen für die Resorption besser getroffen sind. Es sind an diesem Tage eingeführt 14,604 g N, durch den Darm ausgeschieden 1,96 g, also resorbirt 12,644 g = 88%.

In Periode III sind eingeführt 5 × 14,604 = 73,02 g N, ausgestossen 2,853 g, also resorbirt 70,167 g = 96,1%.

Hinsichtlich des Bestehens von N-Gleichgewicht ergibt sich Folgendes:

In Periode I sind resorbirt 70,82 g N, durch den Harn ausgeschieden 72,08, es bestand also nahezu N-Gleichgewicht, aber nicht vollständig, die Ausscheidung war um 1,26 g grösser als die N-Einnahme. In Einklang damit steht das Sinken des Körpergewichts, wiewohl dasselbe weit grösser ist, als dem N-Verlust entspricht, dieser würde nur ca. 37 g Muskelfleisch entsprechen.

In Periode II sind resorbirt 34,22 g, im Harn ausgeschieden 41,12, es bestand also kein Stickstoffgleichgewicht, vielmehr verlor der Körper 6,90 g N, entsprechend ca. 215 g Fleisch. Der Gewichtsverlust war weit grösser, nämlich 24,17 — 23,55 kg = 580 g. Man könnte geneigt sein, diesen Gewichtsverlust auf die bestehende Diarrhöe zu beziehen, allein dann hätte das Gewicht in Periode III erheblich zunehmen müssen, während eine Gewichtszunahme zwar besteht, aber doch nur in sehr beschränktem Grade.

In Periode III sind resorbirt 70,17 g N, durch den Harn ausgeschieden 68,84 g, es bestand also nicht völliges Gleichgewicht, vielmehr wurden 1,33 g N zurückbehalten. Damit ist aber der in Periode II stattgehabte N-Verlust bei Weitem nicht gedeckt. Das Körpergewicht ist von 23,55 auf 23.67, also um 120 g gestiegen.

Was die Ursache der diarrhöischen Entleerungen betrifft, so kann man sich vorstellen, dass die Atmidalbumose an sich den Darmcanal reizt und die Peristaltik beschleunigt, es ist aber auch ein anderer Zusammenhang denkbar.

Bei der natürlichen Verdauung des Eiweisses bilden sich Albumosen, welche zu Fäulniss in hohem Grade geneigt sind, aber dieselben entstehen allmählich und können leicht in dem Maasse, in dem sie entstehen, von den Epithelien der Darmzotten verarbeitet werden, so dass thatsächlich nur ein kleiner Theil der Fäulniss unterliegt. Bei einer plötzlichen Ueberschwemmung des Darms mit Atmidalbumose, welche ja auch der Fäulniss zugänglich ist, liegen die Verhältnisse weit ungünstiger: hier kann sich die Fäulniss in weit grösserem Umfang einstellen. Dass die Fäulniss im Darm bei dem mit Atmid-

albumose gefütterten Thier erhöht ist, darauf deutet die erheblich verstärkte Indicanreaction des Harns hin. Ich versuchte nun aber dieses auch durch directe Untersuchung der Entleerungen festzustellen.

1. $^4/_5$ der am 29. und 30. erfolgten Darmentleerungen wurden mit Wasser gut verrieben, auf 800 ccm aufgefüllt, nach starkem Durchschütteln 200 ccm entnommen, mit 15 ccm concentrirter Schwefelsäure versetzt und möglichst weit abdestillirt. Das durch Fettsäure stark getrübte Destillat wurde mit Wasser auf 400 ccm ergänzt, 100 ccm davon mit Barytwasser titrirt, von welchem 56,6 ccm 10 ccm Normalsäure entsprachen, unter Anwendung von Rosolsäure als Indicator. Die abgemessenen 100 ccm brauchten 25,7 ccm Barytwasser bis zur neutralen Reaction, das ganze Destillat also 102,8, oder die ganze Quantität Faeces 514 ccm, entsprechend 5,448 g Essigsäure, somit 2,72 g Essigsäure (als Ausdruck der flüchtigen Fettsäure überhaupt) im Tag. Der Rest des Destillats wurde mit Natronhydrat alkalisirt und mit Aether geschüttelt, der Aetherauszug verdunstet. Der Rückstand gab schwache Indolreaction.

2. Der grösste Theil der am 31. entleerten Faeces wurde mit Wasser versetzt, mit Schwefelsäure stark angesäuert und destillirt. Das Destillat wurde mit Natronlauge alkalisirt, der Aetherauszug verdunstet. Der Rückstand roch nach Indol und gab schwache Indolreaction. Die alkalische, mit Aether geschüttelte Flüssigkeit wurde durch Erwärmen vom Aether befreit, dann mit Salzsäure angesäuert; hiebei schieden sich Fettsäuren aus; von diesen wurde abfiltrirt und zum Filtrat Bromwasser hinzugesetzt: Trübung und krystallinische Ausscheidung von Tribromphenol.

3. $^4/_5$ der am 5. entleerten Faeces wurden mit Wasser gut durchgerührt, auf 800 ccm aufgefüllt, stark durchgeschüttelt, 200 ccm = der Quantität eines Tages entnommen, mit 15 ccm concentrirter Schwefelsäure und 200 ccm Wasser versetzt, destillirt. Das Destillat wurde auf 400 ccm aufgefüllt, 100 ccm desselben mit demselben Barytwasser titrirt. 100 ccm erforderten

8,5 ccm Barytwasser, das ganze Destillat also 34 ccm. Daraus berechnet sich pro Tag 0,395 Essigsäure.

Damit ist erwiesen, dass in der That die Fäulniss im Darmcanal an den Tagen der Fütterung mit Atmidalbumose in hohem Grade gesteigert war, und man kann wohl annehmen, dass die Producte der Fäulniss eine reizende Wirkung auf die Schleimhaut des Darmcanals ausüben mussten.

Die Frage, ob die Atmidalbumose im Stande ist, das Eiweiss der Nahrung zu ersetzen, durch Fütterung im N-Gleichgewicht zu entscheiden, ist mir also nicht gelungen, und es ist wohl klar, dass die Frage auf diesem Wege überhaupt nicht entschieden werden kann, weil man nie vorher wissen kann, wie viel an Atmidalbumose den Darmcanal unverändert verlassen wird, wie hoch man also die Tagesquantität wählen soll. Dagegen ist es nicht undenkbar, dass die Frage auf einem andern Wege entschieden werden könnte, nämlich, indem man die Quantität der Atmidalbumose allmählich steigert. Es ist doch wohl möglich, dass man dabei zu einem Punkt kommen könnte, in welchem die N-Ausscheidung durch den Harn nicht grösser ist, wie die Quantität des resorbirten N. Aber selbst ohne Controle der N-Ausscheidung würde ein Versuch der Fütterung mit Atmidalbumose, Fett und etwas Reis, von monatelanger Dauer, bei welchem das Allgemeinbefinden des Hundes ungestört, das Körpergewicht annähernd dasselbe bliebe, wohl beweisen, dass die Atmidalbumose in der That das Eiweiss der Nahrung ersetzen kann.

Die Erkenntniss, dass diese Wege noch betretbar seien und das Bewusstsein, dass die Arbeit nach dieser Richtung hin unvollständig ist, hat mich so lange von der Mittheilung meiner Versuchsergebnisse zurückgehalten, und man könnte mir wohl einen Vorwurf daraus machen, dass ich sie jetzt doch in dieser unvollständigen Form der Oeffentlichkeit übergebe. Aber ich kann auch Einiges zu meiner Entschuldigung anführen. Ich habe im Ganzen etwa 1,2 kg Atmidalbumose aus Fibrin in Pulverform dargestellt, über 1,1 kg sind zu den Versuchen verbraucht worden. Da jede Operation von 8—9stündiger Dauer nur ca.

60 g feste Substanz, gelöst in 2—2,5 l Wasser liefert, so ist die Darstellung von 1,2 kg eine recht mühselige Arbeit. Dennoch war ich auf's Neue an die Darstellung von frischem Material zu Fütterungsversuchen gegangen. Als mir aber durch einen unglücklichen Zufall — Ausgehen des Wassers im Wasserbad — eine sehr beträchtliche Quantität Material in Folge zu hoher Erhitzung verloren ging, konnte ich mich zu einer sofortigen Wiederaufnahme der Versuche nicht entschliessen. Inzwischen hat mir Zeit und Gelegenheit gefehlt, auf's Neue auf den Gegenstand zurückzukehren.

Mit Wahrscheinlichkeit wird man immerhin annehmen können, dass das verstümmelte Eiweissmolecül, welches die Atmidalbumose darstellt, eben weil es nur in seinem Schwefelgehalt verstümmelt ist, im Stande ist, das Eiweiss in seinen physiologischen Functionen zu ersetzen.

Beiträge zur histologischen Technik.

Von

August Ewald

in Heidelberg.

I. Einfache Methode, um die Knochenlacunen mit Luft zu füllen.

Bekanntlich sind die Knochenstrahlen in den Flossen kleiner Fische (von etwa 6—10 cm Länge, ziemlich einerlei, von welcher Species) ein ausgezeichnetes Object, um die Knochenkörperchen im lebensfrischen Zustand zu untersuchen. Sie sind dazu besonders geeignet, weil es dabei leicht gelingt, die Zellnatur der Knochenkörperchen zu demonstriren, indem man bei günstig gelagerten Körperchen sehr gut die Kerne erkennen kann. Man kann sich auch an diesem Object leicht davon überzeugen, dass im lebenden Knochengewebe nirgends die Lacunen, wie dies von mancher Seite behauptet wurde, mit Luft (Kohlensäure) erfüllt sind. Noch schöner lässt sich dies alles beobachten an den dünnen Knochenplättchen der Kiemendeckel (dem Operculum und Prae-, Sub- und Inter-Operculum), die, dem lebenden Thiere abgeschnitten, mit ein Paar Scalpellstrichen vom umgebenden Bindegewebe befreit und in physiologischer Kochsalzlösung untersucht werden können. Früher liess ich in den histologischen Cursen, nachdem diese Präparate frisch untersucht waren, beide, sowohl Flossen wie Kiemendeckel, bis zum andern Tage auf dem Objectträger antrocknen und dann direct im dicken Canadabalsam einschliessen. Die Knochenkörperchen waren dann ge-

schrumpft und die Lacunen mit allen feinsten Fortsätzen mit Luft gefüllt. Der Wunsch der Studenten, aber auch den zelligen Inhalt der Lacunen conservirt zu erhalten, liess mich versuchen, einige der bewährten Fixirungsmittel auf diese Präparate anzuwenden, z. B. die Osmiumsäure. Auffallender Weise waren aber auch dann immer die Lacunen mit Luft erfüllt. Ich glaubte, dass vielleicht die durch die Säure sich aus der Knochengrundsubstanz entwickelnde Kohlensäure die Knochenkanälchen fülle, da dasselbe auch eintrat bei Behandlung mit Alkohol, der behufs Entkalkung mit Salzsäure angesäuert war. Um jede Säurewirkung zu vermeiden, brachte ich deshalb die Präparate zur Fixirung einfach direct in absoluten Alkohol, aber merkwürdiger Weise fand sich auch bei dieser Behandlung Luft in allen Knochenlacunen.

So haben wir im absoluten Alkohol das einfachste Mittel, um an diesen Präparaten die sämmtlichen Knochenlacunen mit allen, selbst den feinsten Verzweigungen der Knochenkanälchen mit Luft gefüllt zu erhalten. Allzulange dürfen die Präparate nicht im Alkohol liegen, da sonst die Luft, zum Theil wenigstens, wieder aus den Lacunen entweicht. Etwa einstündiges Einlegen in Alkohol genügt, doch waren auch bei sechsstündiger Einwirkung oft noch die grösste Mehrzahl der Lacunen mit Luft gefüllt. Auch als Dauerpräparate können solche Präparate eingeschlossen werden, denn auch nachherige Einlage in Nelkenöl, selbst wenn die Präparate jahrelang darin liegen, vermag die Luft nicht daraus zu verdrängen, und können die Präparate dann auch in dem gewöhnlichen, mit Xylol verdünnten Canadabalsam eingeschlossen werden.

Da ich diese Methode jetzt seit vielen Jahren in den histologischen Cursen anwenden lasse, so glaube ich mich hinlänglich von der Constanz des Eintreffens der Erscheinung überzeugt zu haben, eine sichere Erklärung davon vermag ich aber nicht zu geben. Ich glaube, dass die Sache wohl so zusammenhängt. Die lebenden Gewebe enthalten ziemlich reichlich Gase, ausser atmosphärischer Luft, namentlich Kohlensäure absorbirt, während Alkohol nur sehr viel weniger absorbiren kann. Jedem Histologen

ist ja die starke Gasentwicklung bekannt, die jedesmal eintritt, wenn man Alkohol mit Wasser mischt; wenn man z. B. aus absolutem Alkohol durch Wasserzusatz 70 proc. oder 50 proc. Alkohol herstellen will. Durch die Uebertragung der Präparate in Alkohol werden deshalb wohl die absorbirten Gase ausgetrieben; zum Theil können sie nach aussen entweichen, zum Theil treten sie in die Knochenlacunen ein, in denen jetzt dadurch, dass die Knochenzellen durch den Alkohol geschrumpft sind, Platz geschaffen ist. Die starre Knochenwand verhindert das Austreten der Gase nach aussen, und sie bleiben in den Lacunen.

Wenn man so sehen kann, wie durch bekannte gute Fixirungsmittel, wie Osmiumsäure, selbst schon absoluten Alkohol, Luft in den Knochenlacunen auftritt, und zwar an Präparaten, bei welchen man sich vorher überzeugen kann, dass im lebenden Zustande kein Knochenkörperchen Gase enthält, so liegt der Verdacht doch sehr nahe, dass wohl ein Theil der früheren Angaben, dass Knochenlacunen auch im Leben Gase (CO_2) enthalten sollten, auf solchen, nach gewöhnlichen Erfahrungen gut conservirten Präparaten beruhen dürften.

2. Zur Beobachtung des Kreislaufs in der Tritonlunge.

Unter sämmtlichen Objecten, an welchen der Kreislauf in den Capillaren des lebenden Thieres beobachtet werden kann, ist eines der ältest bekannten und unzweifelhaft das schönste die Tritonlunge. Es scheint aber leider in jetziger Zeit wenig benützt zu werden, da es in den Lehrbüchern der Histologie und Physiologie fast nirgends erwähnt wird; obgleich sich die Tritonlunge viel mehr zur Untersuchung empfiehlt, wie z. B. die Froschlunge, da sie viel einfacher gebaut, immer pigmentfrei und viel weniger umständlich zu präpariren ist. Zweck dieser Zeilen ist deshalb durch Beschreibung eines einfachen für die Tritonlunge construirten Objectträgers, den sich jeder leicht selbst herstellen kann, das Interesse für dieses wundervolle Object, an dem alle histologisch und physiologisch wichtigen Erscheinungen des capillaren Kreislaufes so schön, wie bei keinem anderen Präparat beobachtet werden können, auf's neue zu erwecken.

Die Tritonen müssen natürlich zunächst mit Curare vergiftet werden, und hierin liegt vielleicht die einzige Schwierigkeit für dieses Object, da Tritonen sehr grosse Dosen Curare nöthig haben, um vollkommen immobilisirt zu werden. Man giebt deshalb leicht zu viel, wodurch der Kreislauf beeinträchtigt wird. Während z. B. für einen Frosch wenige Tropfen einer $^1/_{10}$ proc. Lösung genügen, verlangt ein Triton etwa zwei Tropfen einer Lösung von 2 %. Diese werden am besten mit einer spitz ausgezogenen Pipette durch Einstich direct in die Bauchhöhle injicirt, da bei Tritonen kein grosser Rückenlymphsack, wie beim Frosch, vorhanden ist. Man darf dabei die Pipette nicht zu tief einführen, um nicht die weit herabreichende Lunge oder die Harnblase zu verletzen.

Um die Lunge frei zu legen, wird das curarisirte Thier auf den Rücken gelegt, die Leibeshöhle durch einen Schnitt in der linken Axillarlinie, etwa 2 cm von der Achselhöhle entfernt, geöffnet und der Schnitt mit einer Scheere mit abgerundeten Spitzen (sog. Sartoriusscheere) bis nahe zur Achselhöhle erweitert. Hierbei ist eine gewisse Vorsicht nöthig, da die Lunge, hauptsächlich wenn mit Luft gefüllt, der Pleura oft dicht anliegt. Meist ist jedoch die Lunge zusammengefallen, so dass die Eröffnung leicht ohne weitere Verletzung gelingt. Die Lunge muss nun aufgeblasen werden. Zu diesem Zweck führt man eine nicht zu feine Pipette in die Mundhöhle ein (es ist nicht nöthig, in die Trachea einzugehen), drückt die Kiefern leicht an die Pipette an und bläst Luft ein. Meist füllt sich die Lunge sofort mit Luft und tritt dabei oft schon von selbst aus der Wunde heraus. Ist das Letztere nicht der Fall, so wird sie vorsichtig mit einem stumpfen, glatten Häkchen herausgeholt. Die Lunge ragt nun als ein langgestreckter, 2—3 cm langer, 4—5 mm breiter, einfacher Sack aus der Wunde heraus; sie endigt unten spitz zulaufend und enthält nur einen einzigen Hohlraum, da hier nicht, wie beim Frosch, durch einspringende Septen schon Alveolen gebildet werden. Das ganze Lungengewebe besteht nur aus der dünnen Wandung des Sackes; sie ist ja überhaupt der einfachste Typus einer Wirbelthierlunge, den wir kennen. Sie

ist ferner, wie schon erwähnt, immer vollkommen frei von Pigmentzellen. Besondere Vorrichtungen, um die Lunge aufgeblasen zu erhalten, wie solche von Holmgren für die Froschlunge angegeben wurden, sind hier nicht nöthig, da der Mund von selbst geschlossen bleibt und auch durch die Nasenlöcher keine Luft austritt. So kann man ohne besondere Vorsichtsmaassregeln oft stundenlang beobachten, ohne dass die Lunge zusammenfällt. Sollte dies eintreffen, so kann sie ja ohne Schwierigkeit wieder aufgeblasen werden.

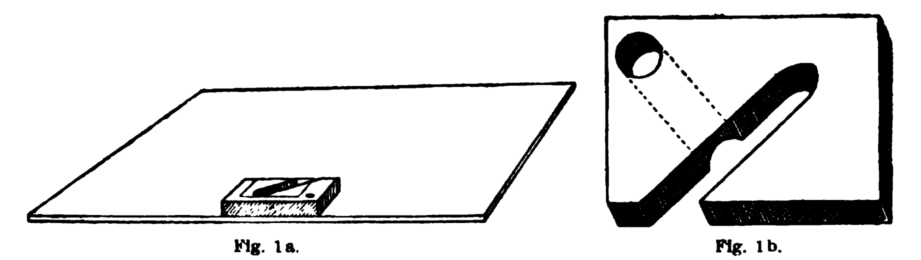


Fig. 1a. Fig. 1b.

Als Objectträger dient der in den Fig. 1*a* u. 1*b* abgebildete kleine Apparat, den sich jeder mit Laubsäge und einem kleinen Hohlmeissel selbst anfertigen kann. Auf eine etwas grössere Glasplatte (nicht kleiner als 13 cm lang und 6 cm breit) wird das in Fig. 1*b* in natürlicher Grösse dargestellte Holzklötzchen, wie sich aus Fig. 1*a* ergiebt, aufgekittet. Man schneidet dieses aus einem wohl geglätteten, 5 mm dicken Holzbrettchen aus dichtem Holz mit der Laubsäge aus. Der schräge, 5 mm breite und 25 mm lange Einschnitt ist für die Aufnahme der Lunge bestimmt. In einer Ecke ist noch eine runde Bohrung angebracht, die an der unteren Fläche durch einen halbcylindrischen Canal mit dem schrägen Einschnitt in Verbindung steht. Dieses Holzplättchen wird nun so auf die Glasplatte aufgekittet, dass die in der Zeichnung obere Kante an die Mitte einer der Längsseiten der Glasplatte zu liegen kommt (vergl. Fig. 1*a*).

Der in obiger Weise präparirte Triton wird nun, auf dem Rücken liegend, dicht an das Holzstückchen auf die Glasplatte gelegt, so dass die herausgetretene Lunge in den schrägen Einschnitt zu liegen kommt. Man schiebt den Triton so nahe an

das Holzklötzchen heran, dass er mit seinem Körper die Oeffnung des schrägen Einschnittes neben der Lunge verschliesst. Dann wird ein grösseres Deckglas in der in Fig. 1 *a* angedeuteten Weise aufgelegt, so dass der schräge Einschnitt ganz bedeckt ist und nur die Bohrung in der Ecke frei bleibt. Von letzterer aus wird nun mit einer Pipette durch den halbcylindrischen Verbindungscanal hindurch der ganze schräge Raum, in dem die Lunge liegt, mit $^1/_2$ proc. Kochsalzlösung gefüllt. Für sehr grosse Tritonen ist die angegebene Dicke des Holzklötzchens etwas zu gering, und ich habe für solch' grosse Exemplare, damit sich doch Triton und Lunge gut anlagern, zwischen den Holzträger und die grosse Glasplatte noch eine Glasplatte von Objectträgerdicke und von gleicher Grösse wie *b* zwischen geschaltet und auf die Glasplatte mit Canadabalsam aufgekittet. Zum Aufkitten des Holzstückchens lässt sich ein Kitt verwenden, der durch Zusammenschmelzen von Wachs und Colophonium hergestellt wird.

Die in der physiologischen Kochsalzlösung schwimmende lufthaltige Lunge legt sich durch Auftrieb dem Deckglas dicht an, so dass auch mit starken Vergrösserungen beobachtet werden kann. Alle hier vorkommenden Tritonarten können verwendet werden. Bei Weibchen von Triton cristatus bestehen Verbindungen mit den Ovarien, die aber, um Blutungen zu vermeiden, nicht getrennt werden dürfen. Der freie, nicht verwachsene Endtheil der Lunge genügt aber auch hier zur Beobachtung. Ausser dem Eröffnungsschnitt dürfen überhaupt keine weiteren Verletzungen vorkommen. Sollte trotzdem der Kreislauf nicht gut sein, so könnte dies an zu starker Curarevergiftung liegen, meist aber liegt es daran, dass die grösseren Lungenvenen an der Stelle, wo die Lunge durch den Hautschnitt nach aussen tritt, gedrückt oder geknickt sind, weshalb auch der Hautschnitt möglichst gross angelegt wird; auch ist es manchmal die vordere Deckglaskante, die eine Vene comprimirt. Meist ist dann durch eine kleine Verschiebung des Thieres der Kreislauf herzustellen.

Ist das Präparat gelungen und die Lunge gut aufgeblasen, so bietet es für den, der es noch nicht kennt, einen geradezu

überraschenden Anblick. Trotz der schnellen Bewegung lassen sich die Blutkörperchen ihrer Grösse wegen (sie sind ja wesentlich grösser als beim Frosch; sie messen etwa 30 auf 20 μ, während die des Frosches nur etwa 22 auf 15 μ betragen) leicht einzeln erkennen. Die Capillaren sind so weit und die Maschen des Capillarnetzes sind so eng, dass fast alles Strombett ist, indem zwischen den einzelnen Capillaren nur ganz kleine drei- oder vierkantige schmale Gewebsinseln stehen. Von allen Seiten münden die Capillaren in die fast siebartig durchbrochenen Venen ein und strahlen ebenso aus den Arterien aus. Wie bei keinem anderen Kreislaufpräparat kann man hier das zwerchsackartige Reiten der rothen Blutkörperchen, wo sie an spitze Kanten anstossen, sehen. Oft sieht man 3—4 Blutkörperchen so auf einander reitend, auf einer spitzwinkligen Theilungsstelle hängend, nach beiden Capillaren zu lang ausgezogen. Man kann sich auch an diesem Präparat mit Leichtigkeit von dem Vorhandensein der sogenannten Blutplättchen schon im kreisenden Blut überzeugen. Es sind dies bei Triton (wie bei Salamandra) grosse farblose, oft nach einer oder beiden Seiten spitzig ausgezogene, etwas abgeplattete spindelförmige Gebilde, die sich von sonstigen weissen Blutkörperchen leicht durch den einfachen, elliptischen grossen Kern, der nur von ganz schmaler Protoplasmazone umgeben ist, unterscheiden lassen. Sie sind auch im Blutstrom nie kugelig, wie die weissen, sondern haben immer ihre Spindelform. Diese Blutplättchen scheinen bezüglich ihrer Elasticität Aehnlichkeit mit den rothen Blutkörperchen zu haben, denn man kann manchmal beobachten, dass, wo durch Leucocyten, die an der Wand kleben, das Strombett stark verengt ist, sie mit einem Ende zwischen den Leucocyten eingeklemmt sind und ihr freies Ende nun durch den Blutstrom weit abgezogen wird, so dass sie nur noch mit einem dünnen Faden an den Leucocyten hängen. Sobald sie durch das strömende Blut frei werden, nehmen sie, wie rothe Blutkörperchen sofort wieder ihre spindelförmige Gestalt an. Ferner begegnet man manchmal mit braungelbem Pigment erfüllten Leucocyten, die so gross sind, dass sie in den Capillaren nicht Platz finden und nur sehr langsam vorgeschoben, förmlich

durch die Capillaren hindurch gezwängt werden, ja dass sie manchmal den Kreislauf an einer Stelle für einige Zeit vollkommen unterbrechen. Die braunen Pigmente derselben geben wie die Hämosiderinablagerungen in Milz, Lymphdrüsen, Leber etc. direct die Eisenreaction mit Ferrocyankalium und Salzsäure, indem sie sich damit intensiv blau färben. Für den Nachweis solcher Hämoglobinderivate überhaupt kann ich sehr die von Tizzoni angegebene Concentration des Ferrocyankalium-Salzsäure-Gemisches empfehlen, die zwar nicht sehr schnell, aber sehr distinct färbt. Sie besteht aus 90 Theilen Wasser, 1,5 einer Salzsäure, die 25 % HCl enthält, und 3 Theilen einer frisch bereiteten Ferrocyankalium-Lösung von 1 auf 12 Wasser. Das Vorkommen solcher hämosiderinhaltiger Leucocyten im Blutstrome von Triton ist übrigens sehr schwankend. Bei manchen Tritonen findet man gar keine, bei andern sind sie recht zahlreich. In einer, während des Kreislaufs mit Alkohol fixirten Hälfte einer Lunge konnte ich einmal nachträglich durch die Eisenreaction etwa 200 solcher Zellen finden.

Auch an der Tritonlunge kann man, wie bei der Froschlunge (Holmgren), sehen, wie die Schnelligkeit des Kreislaufs vom Grade der Luftfüllung abhängt. Fällt sie zusammen, so verlangsamt sich der Kreislauf; er hat ein Optimum der Schnelligkeit bei mässiger Aufblasung und wird bei zu starkem Aufblasen wieder verlangsamt.

Es ist hier nicht der Ort, auf alle Erscheinungen einzugehen, die sich an der Tritonlunge beobachten lassen, es sollte ja nur Zweck dieser kurzen Mittheilung sein, das Interesse wieder mehr auf dieses schönste der Kreislaufpräparate hinzulenken.

3. Capillarheber für histologische Zwecke und Conservirung isolirter histologischer Elemente.

Beim Fixiren, Färben, Auswaschen suspendirter körperlicher Elemente, wie Blutkörperchen, Spermatozoen, isolirter Epithelzellen, Infusorien etc., kommt man häufig in den Fall, die Flüssigkeit von den zu Boden gesunkenen Elementen möglichst vollkommen absaugen zu müssen. Durch einfaches Abgiessen oder

Absaugen mit feiner Pipette gelingt dies nur unvollkommen, da man entweder zu viel Flüssigkeit auf den Präparaten lassen muss oder in Gefahr kommt, den Bodensatz aufzuschwemmen und so mit Verlust zu arbeiten. Feine Heber gewöhnlicher Construction haben nun den gleichen Fehler wie Pipetten; kommt man damit dem Bodensatz zu nahe, so wird durch den nach oben gerichteten Flüssigkeitsstrom der Bodensatz in den Heber eingesogen. Derselbe Uebelstand macht sich ja bei der Anwendung der Heber überhaupt auch beim chemischen Arbeiten geltend. Um dieses Aufwirbeln des Bodensatzes zu vermeiden, werden schon seit Jahren im hiesigen Physiologischen Institut nur Heber in einer von Dr. Mags eingeführten Form verwendet: Der in die Flüssigkeit versenkte kürzere Heberschenkel ist am unteren Ende nochmals nach oben umgebogen und dann kurz über die Biegung abgeschnitten, so dass die freie Oeffnung des Hebers nach oben gerichtet ist. Bei einem so gebogenen Heber geht die Saugwirkung von unten nach oben, und so entstehen nur Strömungen in der Flüssigkeit, die von oben nach unten, nicht, wie bei den gewöhnlichen Hebern, vom Boden nach der unteren Hebermündung zu gerichtet sind. Mit einem derartig gebogenen Heber kann die Flüssigkeit fast bis zum letzten Tropfen, ohne irgend etwas vom Bodensatz mitzunehmen, abgehebert werden.

Nach dem gleichen Princip construirte capillare Heber verwende ich nun seit längerer Zeit mit bestem Erfolg für histologische Zwecke. Fig. 2 (links) zeigt einen solchen in natürlicher Grösse. Die suspendirten Körperchen lässt man in kleinen Probirröhrchen, etwa der gezeichneten Grösse, absetzen. Solche Heber kann sich jeder leicht selber machen. Man zieht aus einem Glasrohr eine Capillare von etwa 1 mm Weite aus, macht die Hauptbiegung (*a*) über kleiner leuchtender Glasflamme und dann auf ganz kleiner Flamme die kleine scharfe Biegung (*b*) am unteren Ende. Dann schneidet man mit einer Scheere das nach oben gerichtete Stück kurz über der Biegung ab. Den längeren Heberschenkel (*c*) lasse ich zunächst ziemlich lang, wesentlich länger als in der Zeichnung. Ein solcher Heber lässt

sich nun leicht füllen, indem man ihn umgekehrt langsam in Wasser versenkt. Nimmt man ihn nun aus dem Wasser heraus und dreht ihn wieder um, so wird er, wenn *c* relativ lang ist, wieder leer laufen; ist aber *c* nicht sehr viel länger als der

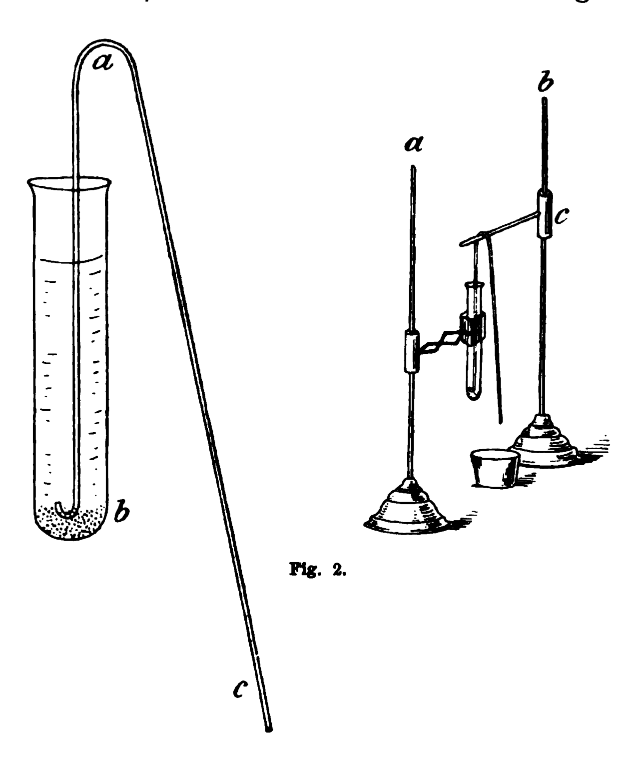


Fig. 2.

Schenkel *b* mit dem Häkchen, so verhindert die Capillarattraction das Auslaufen aus dem längeren Schenkel. Das Auslaufen beginnt dann aber sofort, wenn man den kürzeren Hakenschenkel in Wasser taucht. Ich lasse deshalb den Schenkel *c* zunächst ziemlich lang; so lang, dass der Heber, wenn er mit Wasser gefüllt ist, zunächst noch von selbst leer läuft. Dann schneide ich allmählich immer kleine Stücke von *c* mit der Scheere ab, bis er durch Capillarität gefüllt bleibt. Bei einem Heber von Millimeter-Dicke ist dies bei den in der Figur gegebenen Dimensionen etwa erreicht. Es hängt dies natürlich sehr von der Weite des Röhrchens ab; bei engeren kann der Schenkel *c* relativ länger sein. Ferner kommt es darauf an, welche Flüssigkeit

abgesaugt werden soll. Füllt man ihn z. B. mit Alkohol statt mit Wasser, so muss man den Schenkel *c* noch etwas mehr kürzen, damit der Heber nicht mehr leer läuft. Da wesentlich nur die beiden Flüssigkeiten, Wasser und Alkohol, zur Füllung in Betracht kommen, so halte ich mir immer eine Anzahl Heber vorräthig, die für diese beiden Flüssigkeiten justirt sind. Füllung mit Wasser kommt bei dem Abhebern aller Flüssigkeiten, die sich mit Wasser mischen, Alkoholfüllung bei Flüssigkeiten, die sich nur mit Alkohol mischen, wie Nelkenöl, Xylol etc. in Anwendung.

Man verfährt nun in folgender Weise, wenn man Flüssigkeiten abhebern will. Haben sich im Probirröhrchen die suspendirten Körperchen gut zu Boden gesetzt, so wird dieses in eine kleine federnde Klemme eingeklemmt, die an einem Stativ (Fig. 2*a*, S. 255 rechts) auf- und abgeschoben werden kann. Dann wird der Heber in oben angegebener Weise mit Wasser (resp. Alkohol) gefüllt und über den seitlichen Arm *c* eines zweiten kleinen Statives *b* gehängt. Der Arm *c* ist durch eine federnde Hülse auf- und abwärts verschiebbar, welche Verschiebung ganz leicht gleitend ohne Erschütterung vor sich gehen muss. Zuerst wird *c* ganz hoch gestellt und dann durch langsames Senken der Heber in die Flüssigkeit versenkt. Sobald er in die Flüssigkeit eintaucht, beginnt das Auslaufen. Jetzt wird er langsam weiter hinabgesenkt, soweit, dass der kleine Haken den Bodensatz berührt, ja er kann sogar ohne Schaden etwas in denselben eingesenkt werden, so dass gerade seine nach oben gekehrte freie Mündung noch herausragt. Bei dem langsamen, nur tropfenweisen Ausfliessen wird nichts aufgewirbelt, und man kann dann den Apparat ruhig sich selbst überlassen; man braucht auch gegen Ende des Processes nicht dabei zu sein, denn, wenn das Niveau bis zum unteren Heberende gesunken ist, hört das Ausfliessen von selbst auf. Um die Heber zu reinigen, lässt man nach dem Gebrauche kurze Zeit reines Wasser oder, wenn Nelkenöl und dergleichen abgehebert wurden, Alkohol durchlaufen, bläst dann die Flüssigkeit aus, saugt den Rest mit Fliesspapier ab und hängt sie zum Trocknen auf.

Viele fixirte, gefärbte und conservirte körperliche Elemente, wie Blutkörperchen, Epithelzellen etc., hebe ich in kleinen Probirröhrchen in 50 % Alkohol, manche auch in Nelkenöl, suspendirt zum Gebrauche für histologische Curse jahrelang auf. Im Bedarfsfall wird die Flüssigkeit abgehebert, dann vom feuchten Bodensatz mit einer Pipette etwas herausgenommen und in kleinen Tröpfchen auf die Objectträger vertheilt. Präparate aus 50proc. Alkohol zum Einschluss in Glycerin-Gelatine, solche aus Nelkenöl zum Einschluss in Xylol-Canadabalsam. Die aufgesetzten Tröpfchen und ein Tropfen der Einschlussflüssigkeit brauchen nur mit einer Nadel verrührt zu werden und dann kann das Deckglas aufgelegt werden.

Es mögen einige Beispiele solch conservirter Elemente folgen, bei denen der Capillarheber seine Verwendung findet.

Blutkörperchen. Zur Conservirung der körperlichen Elemente des Blutes verwende ich für Curszwecke fast ausschliesslich Osmiumsäure, da diese alle Elemente, sowohl rothe wie weisse Blutkörperchen, als auch die Blutplättchen, in Grösse und Form ausgezeichnet fixirt. Man nimmt für Amphibien- und Reptilienblut eine Lösung, die 1/2 % Osmiumsäure und 1/2 % Kochsalz enthält. Für Säugethiere hat sich bei gleichem Osmiumsäuregehalt ein etwas höherer Kochsalzgehalt von 0,6—0,7 % als noch günstiger erwiesen. Um alle Elemente des Blutes, besonders auch die so leicht zerfallenden Blutplättchen, zu fixiren, muss das Blut sofort beim Austritt aus den Gefässen mit der Osmium-Kochsalzmischung in Berührung kommen, und darf die Blutmenge im Verhältnis zur Osmiummischung nur gering sein, nicht mehr als 3—4 Tropfen Blut auf 10 ccm Flüssigkeit. Bei Säugethieren verfährt man am besten so, dass man in eine Hautfalte, etwa die Inguinalfalte (Hund) oder die Ohrmuschel (Kaninchen), etwas von der Osmiummischung giesst, dann durch die Flüssigkeit ein Messer einführt und einen kleinen Hautschnitt anlegt, so dass das Blut gar nicht mit der Luft in Berührung kommt, sondern direct in die Conservirungsflüssigkeit einströmt, worin es dann durch Umrühren rasch vertheilt wird. Blut von Frosch und Salamander erhält man am besten, wenn man ein Vorder-

bein in der Ellenbogenbeuge abschneidet, die austretenden Blutstropfen sofort in einem Uhrschälchen mit 10 ccm Osmiummischung auffängt und rasch mit einem Glasstab verrührt. Man lässt die Osmiumsäure 24 Stunden einwirken. Nach dieser Zeit haben sich die Blutkörperchen schon so vollkommen abgesetzt, dass man die überstehende Flüssigkeit leicht zum grössten Theil abgiessen kann. Im Rest der über dem Bodensatz stehenden Flüssigkeit zertheilt man diesen durch Umrühren wieder und giesst alles in ein kleines Probirröhrchen, füllt mit Wasser auf und lässt absitzen, hebert die Flüssigkeit ab, giesst nochmals Wasser auf, schüttelt um, um die Reste von Osmiumsäure auszuwaschen, lässt absitzen und hebert wieder ab. Bei kernhaltigen rothen Blutkörperchen kann man dann noch, um die Kerne zu färben, mit verdünnter Alaunkarminlösung (Hämatoxylin empfiehlt sich nicht, da dies nach Osmiumbehandlung auch den hämoglobinhaltigen Zellleib zu stark färbt) auffüllen, mehrfach gut umschütteln, 24 Stunden absitzen lassen, abhebern und dann in gleicher Weise durch abwechselndes Absitzenlassen und Abhebern mehrfach mit Wasser waschen. Schliesslich fülle ich mit 50 % Alkohol auf, und darin lassen sich die conservirten Blutkörperchen jahrelang für Curszwecke aufbewahren. Ich wählte den schwächeren Alkohol, weil ich in letzterer Zeit für Blutkörperchen als Einschlussmasse für Dauerpräparate Glycerin-Gelatine vorziehe, die nicht so stark aufhellt wie Nelkenöl und Canadabalsam und bei Säugethierblut hauptsächlich für die Beobachtung der Blutplättchen geeigneter ist als Canadabalsam. Sollte Einschluss in letzterem bevorzugt werden, so wird der 50 proc. Alkohol durch absoluten ersetzt, dieser mit Alkoholheber abgesaugt und nun Nelkenöl aufgegossen, in dem sich die Präparate ebenfalls jahrelang aufheben lassen. Sollte das Nelkenöl mit der Zeit zu stark nachdunkeln, so kann es durch Abhebern leicht durch frisches, helles ersetzt werden. Als kernhaltige Amphibien-Blutkörperchen lasse ich fast ausschliesslich die von Salamandra maculata untersuchen, da diese sich schon ihrer Grösse wegen empfehlen und besonders leicht und gut conserviren lassen. Hauptsächlich ist dieses Blut zur Beobachtung der Blutplättchen geeignet, da diese

sehr zahlreich sind, an Grösse nicht viel hinter den rothen Blutkörperchen zurückstehen und an ihrer abgeplatteten Spindelform, dem sehr grossen Kern und der nur sehr schmalen farblosen Protoplasmazone auch von Studirenden leicht erkannt werden. Das Salamanderblut ist aber auch noch aus anderen Gründen besonders zu empfehlen, weil bei keiner andern Blutart die Einwirkung gewisser Reagentien prompter eintritt und die hierdurch bedingten Veränderungen an den Salamander-Blutkörperchen ebenso leicht wie normale Blutkörperchen durch die oben angegebene Osmium-Kochsalzmischung fixirt und in gleicher Weise für Dauerpräparate conservirt werden können. So gelingt es z. B. bei keiner andern Blutart (das Blut mancher Fische vielleicht ausgenommen) so leicht, das Hämoglobin krystallinisch in den Blutkörperchen abzuscheiden, sogenannte krystallhaltige Blutkörperchen zu erzeugen. Man erhält bei Salamanderblut immer solche, wenn man etwa 3—4 Tropfen in einem Uhrschälchen mit 10 ccm verdünnter Kochsalzlösung auffängt und man die Concentration der Kochsalzlösung ein klein wenig unter der physiologischen wählt; wenn man z. B. statt in 0,5 proc. Kochsalzlösung, das Blut in einer Lösung von 0,45 % auffängt. Lässt man darin 24 Stunden stehen und absitzen, so wird man in einer grossen Anzahl rother Blutkörperchen einen, oft auch mehrere gut ausgebildete Hämoglobin-Krystalle finden. Auch diese krystallhaltigen Blutkörperchen kann man leicht mit Osmium fixiren. Man setzt nur noch eine der Kochsalzlösung etwa gleiche Menge einer 1 proc. Osmiumsäure zu, verrührt und kann dann in gleicher Weise wie bei normalen Blutkörperchen durch Absitzenlassen, Abhebern, auswaschen etc. die krystallhaltigen für Curszwecke conserviren. Ebenso lassen sich nach der Rollet'schen Methode durch Gefrieren und Wiederaufthauen erhaltene krystallhaltige Säugethier-Blutkörperchen (am besten mit Hundeblut zu erhalten) so mit Osmiumsäure conserviren, und kann man dann besonders leicht die farblosen Stromata um die Hämoglobin-Krystalle erkennen, die im frischen Präparat oft so durchsichtig sind, dass sie kaum wahrnehmbar sind. Oft kommt es ja vor, dass man bei solchen nach Rollet'scher Methode

hergestellten Präparaten meint, die kleinen Krystalle wären frei in der Blutflüssigkeit auskrystallisirt, jedoch nach Zusatz von einem Tropfen Osmiumsäure erkennt man sofort, dass sie noch vom Stroma, das nun scharfe Conturen erhält, eingeschlossen sind. Färbt man die mit Osmium fixirten krystallhaltigen Salamander-Blutkörperchen noch mit Alauncarmin und lässt dieses nur kurz einwirken, so kann man mitunter beobachten, dass sich nur die Kerne derjenigen Blutkörperchen gefärbt haben, in denen Krystalle enthalten sind, dass die Kerne der noch normalen dagegen die Färbung noch nicht angenommen haben, dass sich also auch nach der Fixirung mit Osmiumsäure noch gewisse Unterschiede des Tinctionsvermögens der Kerne bemerklich machen, wie sie frische Präparate zeigen: Die Kerne der krystallhaltigen Blutkörperchen, die doch wohl als abgestorben angesehen werden müssen, färben sich leicht, die der normalen, vor der Fixirung noch lebenden, färben sich viel schwerer.

Ferner eignet sich Salamanderblut wie kein anderes dazu, um die bekannten, eigenthümlichen Veränderungen der Blutkörperchen zu erhalten, wie sie durch schwächere Wasserwirkung erzielt werden, indem bei den Salamander-Blutkörperchen leichter als bei irgend einer anderen Blutart die Erscheinung auftritt, dass sich der das Hämoglobin und den Kern enthaltende Antheil in der bekannten Spinnenfigur nach innen zusammenzieht und aussen das farblose Stroma sichtbar wird. Bei Salamanderblut treten diese Figuren (auch wohl als Zooïdfiguren bezeichnet) immer auf, wenn man einige Tropfen Blut in 10 ccm einer Kochsalzlösung von $^1/_4$ % (bis $^1/_6$ %, nicht schwächer) auffängt. In wenigen Minuten haben sich in allen Blutkörperchen die rothen Spinnenfiguren gebildet, und auch diese können leicht durch Zusatz von 1 proc. Osmiumsäure fixirt und zu Dauerpräparaten conservirt werden.

Bei stärkerer Wasserwirkung, also bei noch geringerem Kochsalzgehalt der Verdünnungsflüssigkeit, quellen bekanntlich die Salamander-Blutkörperchen wie andere Blutkörperchen auf, und bei weiterer Wasserwirkung tritt der Farbstoff in die Flüssigkeit aus. Wenn man aber nur s e h r w e n i g Blut in g r ö s s e r e

Mengen destillirten Wassers (wenige Tropfen in etwa 25 ccm) fliessen lässt und rasch mischt, so tritt der Farbstoff nicht aus, auch tritt keine Quellung ein, sondern in ähnlicher Weise wie bei den ersten Anfängen der Wasserwirkung zieht sich nur der den Farbstoff tragende Theil nach innen zu einer Kugel zusammen, die nun auch hier mit vielen pseudopodienartigen Fortsätzen noch mit dem äusseren Rand des farblosen Stromas zusammenhängt. Nur sind hier bei der Wirkung des destillirten Wassers die Strahlen viel feiner und zahlreicher als bei der Einwirkung schwächerer Kochsalzlösungen. Derartig veränderte Blutkörperchen können ebenfalls mit Osmiumsäure fixirt werden. Diese Thatsache, dass sich bei Einwirkung reinen Wassers die Blutkörperchen fast ebenso verhalten wie unter dem Einflusse von Kochsalzlösungen bestimmter Concentration, indem sie sich darin nicht auflösen, während sie durch Kochsalzlösungen von zwischen beiden liegendem Procentgehalt gelöst werden, ist meines Wissens noch nicht bekannt. Da nun aber die Spinnenfiguren auch schon auftreten in 0,45—0,4 proc. Kochsalzlösung, wenn auch nicht so allgemein in allen Blutkörperchen wie in ¼ proc. Lösung, aber doch in vielen Blutkörperchen, also schon bei einer so geringen Verdünnung des Plasma, bei der die Contractilität des Protoplasma z. B. der weissen Blutkörperchen nicht etwa schon leidet, sondern im Gegentheil, wie Thoma gezeigt hat, gesteigert ist, so drängt sich einem immer wieder der Gedanke auf, ob nicht die Bildung der sogenannten Zooïdfiguren doch auf einer vitalen Contraction des Protoplasmas der rothen Blutkörperchen beruhen könne. Die ähnliche Wirkung des destillirten Wassers würde sich dann etwa mit der Wasserstarre der Muskeln vergleichen lassen.

Ebenso wie Blutkörperchen lassen sich in gleicher Weise auch die Spermatozoen der verschiedensten Thiere conserviren, indem man durch Ausstreichen des Vas deferens das Sperma in die Osmium-Kochsalzlösung entleert.

Auch bei Conservirung isolirter Epithelzellen findet der Capillarheber vielfach Anwendung. Zur Isolirung der verschiedenen Schleimhautepithelien lasse ich in den Cursen

hauptsächlich den Ranvier'schen Drittel-Alkohol und Müller-sche Flüssigkeit verwenden. Bei Drittel-Alkohol (1 Theil Alkohol auf 2 Theile Wasser) verfährt man in folgender Weise. Kleine Schleimhautstückchen, etwa ein halber Froschmagen (für das Oberflächenepithel), eine Gaumenschleimhaut vom Frosch (für grosse Becherzellen und Flimmerzellen) oder die Hälfte des Froschoesophagus (für Flimmerzellen) werden 24 Stunden in Drittel-Alkohol gelegt, worauf sich durch Schütteln in kleinen Probirröhrchen die Epithelzellen isoliren lassen. Man fischt dann mit Pinzette oder krummer Nadel die Submucosa und gröbere Epithelstückchen, die sich etwa durch das Schütteln noch nicht zertheilt haben, heraus, lässt etwas absitzen, hebert die Flüssigkeit ab, giesst zum Fixiren etwas 1/2 proc. Osmiumsäure zu, lässt wieder absitzen, hebert ab, wäscht in oben angegebener Weise mehrfach mit Wasser aus, kann darauf mit Alauncarmin oder Picrocarmin färben und dann nach abermaligem Auswaschen die Präparate ebenso wie Blutkörperchen in 50proc. Alkohol für späteren Einschluss in Glycerinleim aufheben.

Sehr gut eignet sich diese Methode, um nach Fettfütterung das Fett in den Darmepithelien zu demonstriren. Man lässt ein Kaninchen des Abends und nochmals früh Morgens mit Schweineschmalz füttern (von selbst fressen sie dieses nicht; man muss es ihnen in den Mund streichen, dann schlucken sie es aber), tödtet es dann einige Stunden nach der letzten Fütterung, überzeugt sich an der Füllung der Chylusgefässe mit weissem Chylus, ob Fettresorption stattfindet, schneidet dann kleine Stückchen Dünndarm heraus, spült den anhaftenden Darminhalt mit 1/2 proc. Kochsalzlösung ab und legt auf 24 Stunden in Drittel-Alkohol. Die weitere Behandlung wie oben. Durch die Osmiumsäure werden auch nach der Maceration in Drittel-Alkohol die feinen Fetttröpfchen noch gut geschwärzt. Auch diese Präparate halten sich in 50proc. Alkohol jahrelang.

Für Flimmerzellen ist Maceration in Müller'scher Flüssigkeit besser als Drittel-Alkohol, da sich darin die Cilien besser halten. Man legt Gaumenschleimhaut oder Stückchen vom Oesophagus des Frosches 24 Stunden in Müller'sche

Flüssigkeit, überträgt sie in ein Probirröhrchen mit Wasser und schüttelt, entfernt grössere Gewebsstückchen, lässt absitzen und hebert die Flüssigkeit ab, setzt einige Tropfen einer etwa 1/3 % wässerigen Hämatoxylinlösung (nicht Delafield'sche oder Böhmer'sche, sondern einfach wässerige Lösung) zu, füllt nach einer Stunde mit Wasser auf, lässt absitzen, hebert ab, wäscht mehrmals mit Wasser aus und hebt schliesslich in 50proc. Alkohol auf. An solchen Präparaten kann man nach Einschluss in Glycerin-Gelatine immer an einzelnen Zellen ganz gut wenigstens einen Theil der von Engelmann beschriebenen feineren Structuren der Flimmerzellen erkennen. Fussstück, Zwischenstück, Bulbus und Schaft der Cilien sind vielfach deutlich, von dem sogenannten Fadenapparat im Innern der Zelle sind freilich höchstens Andeutungen zu erkennen.

Um histologische Elemente, die mittelst starker Kalilauge isolirt sind, wie glatte Muskelfasern oder Herzmuskelzellen zu conserviren, verwende ich seit längerer Zeit mit dem besten Erfolge die schon mehrfach (auch in dem Lehrbuch: Die Gewebe des menschlichen Körpers, von Behrens, Kossel und Schiefferdecker, Bd. I, S. 156) empfohlene Methode der schnellen Ueberneutralisirung mit starker Essigsäure. Kleine Stückchen Herzmuskulatur (nicht mehr als 2 mm dick) oder die in kleine Stückchen zerschnittene Muskelschicht des Froschmagens kommen in ein kleines Probirröhrchen mit starker Kalilauge (33 Theile Kali causticum auf 67 Wasser, frisch bereitet) für 20 Minuten bis 1/2 Stunde, bis sie beim Anfassen mit Nadel oder Pincette leicht zerfallen. Dann wird die Kalilauge bis auf einen kleinen Rest abgehebert und darin durch Schütteln oder Verrühren mit einer Nadel die Elemente zu einem dicken Brei zertheilt. Dann wird reichlich 30proc. Essigsäure im Ueberschuss zugegossen, so dass sicher sofort die Kalilauge überneutralisirt ist, und umgeschüttelt. Hierauf lässt man absitzen, hebert möglichst vollständig ab, setzt etwas saure Hämatoxylintinctur, oder auch Delafield'sche, hinzu, lässt je nach der Stärke der Hämatoxylintinctur 1/2—2 Stunden färben füllt mit Wasser auf, lässt absitzen und verfährt dann weiter wie oben angegeben.

Ist durch das Hämatoxylin die Flüssigkeit zu tief gefärbt, so dass man nicht unterscheiden kann, ob sich die Präparate gut absetzen, so giesse ich die ganze Masse in ein grosses, gewöhnliches Probirrohr, fülle mit Wasser auf und hebere dann nach dem Absitzen mit einem ähnlichen, nur etwas grösseren Capillarheber die Flüssigkeit ab. Dann ist mehrfach mit Wasser auszuwaschen, bis sich die überstehende Flüssigkeit nicht mehr färbt, worauf nach erneutem Abhebern der Bodensatz wieder in das kleine Probirröhrchen gegossen wird und mit 50proc. Alkohol aufgefüllt wird. So isolirt conservirte glatte Muskelfasern und Herzmuskelzellen vertragen gut auch Einschluss in Canadabalsam, sie können deshalb aus dem 50proc. Alkohol noch in absoluten und daraus in Nelkenöl übergeführt werden, in dem sie dann für weitere Verwendung aufbewahrt werden.

Diese Beispiele werden genügen, um zu erkennen, wie vielfache Verwendung der Capillarheber in der histologischen Technik finden kann.

4. Apparate zum Auswaschen histologischer Präparate in fliessendem Wasser.

Beim Auswaschen in fliessendem Wasser handelt es sich entweder darum, Gewebsstücke, die in anderen Flüssigkeiten, wie Picrinsäure, Sublimat oder Osmiumsäure-Mischungen fixirt wurden, von der überschüssigen Fixirungsflüssigkeit, oder Schnitte von anhaftenden Farbstoffen, Beizen etc. zu befreien. Schnitte sind dann entweder in der Flüssigkeit schwimmend, wie z. B. Celloidinschnitte, oder auf Objectträger aufgeklebt, der Waschung zu unterwerfen.

Für diese verschiedenen Zwecke habe ich mir zwei kleine Apparate anfertigen lassen, die, bei bequemer Handhabung, allen Anforderungen zu genügen scheinen und leicht zu reinigen sind.

Zum Auswaschen von Gewebsstückchen oder frei schwimmender Schnitte dient der Apparat Fig. 3. Das eigentliche Waschgefäss besteht aus dem Glascylinder *b*, welcher unten in eine Röhre ausgezogen ist. Etwas unter der Mitte ist das Glas an vier Stellen nach innen eingedrückt, so dass im Innern vier

im Kreise gestellte Knöpfchen vorspringen, auf welchen ein kleines Porzellansieb *a* aufsitzt, wie sie zu den Pohl'schen Schwefelwasserstoff-Entwickelungsapparaten gebraucht werden. Die Knöpfchen sind in solcher Höhe angebracht, dass das Porzellansieb nur so weit in den Glascylinder einsinken kann, dass es etwa noch gut fingerbreit über den oberen Rand *f* des Cylinders hinausragt. Das Porzellansieb darf dem Glascylinder nicht dicht anliegen, sondern es muss aussen genügend Spielraum bleiben, dass das Wasser leicht zwischen Porzellan und Glaswand circuliren kann. Mit dem unten ausgezogenen Rohre und durchbohrtem Gummistopfen wird der Waschapparat auf eine Klärflasche mit unterem seitlichem Tubulus dicht aufgesetzt. In den unteren seitlichen Tubulus der Klärflasche ist wieder ein durchbohrter Pfropf eingesetzt, durch dessen Bohrung eine Glasröhre eingeführt ist; doch darf letztere nur so dick gewählt werden, dass sie zwar wasserdicht einpasst, aber noch leicht um ihre Längsachse gedreht werden kann. Dieses Glasrohr *e* ist, etwa 2 cm vom Tubulus entfernt, rechtwinklig nach oben gebogen und endigt oben, in der Höhe des oberen Randes des Glascylinders (*f*), mit einem kurzen, nach der Seite abgebogenen Haken *d*.

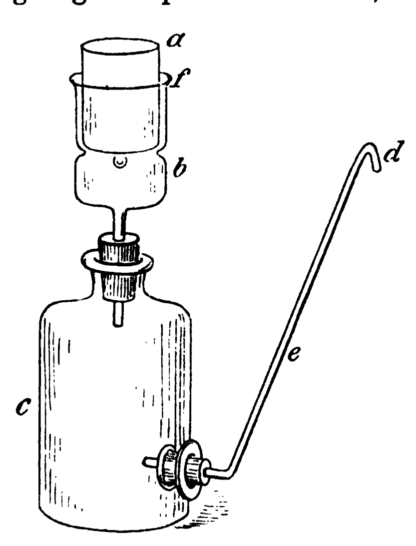


Fig. 3.

Die freie Oeffnung dieses Hakens ist nach unten gerichtet. Steht das Rohr senkrecht nach oben, so soll das untere Ende des Hakens *d* in gleichem Niveau mit dem oberen Rande *f* des Glascylinders stehen. Man nimmt nun zunächst das Waschgefäss von der Klärflasche ab, füllt letztere bis zum Ueberlaufen mit Wasser und setzt das Waschgefäss mit dem Gummistopfen so auf, dass keine Luft in der Klärflasche ist. Dann stellt man das

Ganze unter einen Hahn der Wasserleitung und lässt in langsamem Strom von oben Wasser in das Porzellansieb fliessen. Man bringt hierauf die auszuwaschenden Gewebe oder Schnitte in das Porzellansieb. Da letzteres über den Glascylinder hinausragt, so kann es sich niemals ganz bis zum Rande mit Wasser füllen und können deshalb auch die Gewebsstückchen, selbst sehr kleine, oder Schnitte nie aus dem Sieb herausgespült werden.

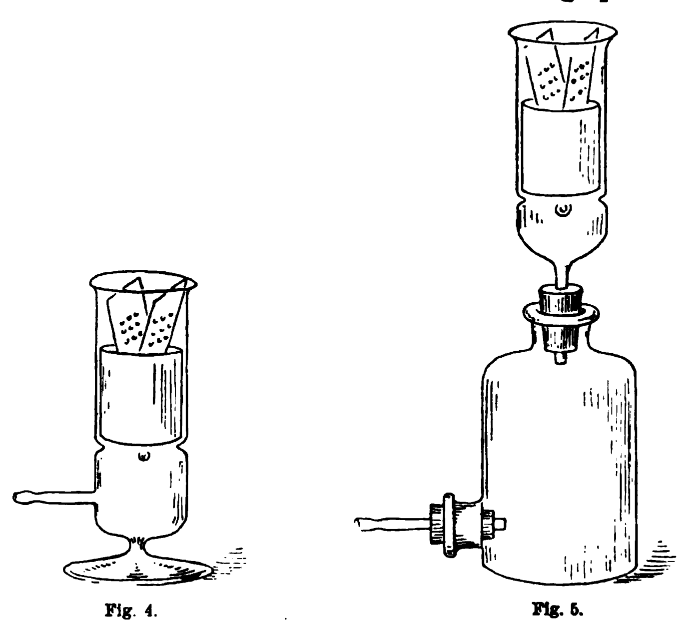


Fig. 4. Fig. 5.

Steht das Rohr *e*, wie oben angegeben, senkrecht nach oben, so wird das Wasser einfach über den Rand *f* überfliessen, neigt man nun aber das Rohr etwas zur Seite, so kommt seine Ausflussöffnung *d* unter das Niveau *f* zu liegen und nun fliesst das Wasser nur aus *d* aus. Das Niveau des Wassers im Porzellansieb *a* und in *b* stellt sich immer gleich mit dem Niveau der Ausflussöffnung *d*, so dass man durch stärkeres oder geringeres Neigen des Rohres *e* mit Leichtigkeit die Höhe des Niveaus in *a* und *b* und nebenbei auch die Ausflussgeschwindigkeit reguliren kann.

Der zweite Apparat, Fig. 4, ist zum Auswaschen von Schnitten, die auf Objectträger aufgeklebt sind, bestimmt. Er besteht, wie

der vorige, aus einem Glascylinder, der aber unten geschlossen und zu einem breiten Fuss aufgetrieben ist. Unten seitlich ist ein Glasrohr angesetzt, durch welches der Apparat mittelst Gummischlauches mit der Wasserleitung verbunden wird. Etwas über der Einmündungsstelle dieses Rohres ist auch hier ein Kreis von Knöpfchen eingedrückt, auf dem ein Pohl'sches Porzellansieb ruht. Dieses sitzt aber hier tiefer, so dass es vom oberen Cylinderrand so weit überragt wird, dass die in das Porzellansicb eingesetzten Objectträger noch vollständig in das Waschwasser eingetaucht werden können. Der Apparat ist in seinen Dimensionen für Objectträger englischen Formats eingerichtet, und können von solchen gut drei Stück gleichzeitig eingesetzt werden, doch können auch eben so gut Objectträger anderen Formates, falls sie nicht allzugross sind, benützt werden. Das Wasser wird hier also unten zugeführt und fliesst einfach über den oberen Cylinderrand aus. Das Porzellansieb darf bei diesem Apparat dem Glascylinder ziemlich dicht anliegen, damit der Wasserstrom möglichst durch das Sieb geht. Ich habe letzteren Apparat auch so ausführen lassen, wie Fig. 5 zeigt, indem der Glascylinder in ähnlicher Weise, wie bei Apparat Fig. 3, unten in ein Glasrohr ausgezogen ist, damit diejenigen, die sich den Apparat Fig. 3 zusammengestellt haben, auch den zweiten Apparat mit der gleichen Klärflasche benützen können. An Stelle des langen Glasrohres *e* ist dann nur eine kurze Glasröhre in den unteren Tubulus einzusetzen und durch Gummischlauch mit der Wasserleitung zu verbinden.[1])

---

1) **Die Apparate werden von der Firma C. Desaga in Heidelberg (Hauptstrasse 60) angefertigt und zu folgenden Preisen geliefert: Apparat Fig. 3 vollständig zu 3 Mark; oberer Glascylinder mit Porzellansieb allein 1.50 Mk. — Apparat Fig. 4 zu 2,20 Mk — Oberer Theil von Fig. 5: Glascylinder allein 0,80 Mk., dieser mit Porzellansieb 1,50 Mk.; Pohl'sches Porzellansieb allein 0,70 Mk.**

Ueber uncoagulirbare Eiweisskörper[1]) der Muskeln

Von

Dr. **Karl Mays,**

Assistent am physiologischen Institut zu Heidelberg.

Vor längerer Zeit hat Kemmerich[2]) die auffallende Angabe gemacht, dass sich im Fleischextrakte, wie es in Südamerika hergestellt wird, und zwar sowohl in dem nach ihm genannten, wie im Liebig'schen, eine nicht geringe Menge Albumosen und Peptone vorfinde neben Leim. Ich hatte diese Angaben zu controliren versucht und war zu dem Resultate gekommen, dass in diesen Extrakten allerdings uncoagulirbare, aber durch schwefelsaures Ammoniak aussalzbare Eiweisskörper, also keine Peptone, sich finden, wenn auch nicht in der von Kemmerich angenommenen Menge, als die bedeutungsvollen Arbeiten von M. Siegfried erschienen, der nicht nur aus dem Fleischextrakte, sondern auch aus frischem Fleische, aber auch aus anderen Organen und Körperflüssigkeiten, einen Eiweisskörper dargestellt hat, den er »Fleischsäure« nannte, und der namentlich nach seinen neueren Arbeiten eine grosse Bedeutung im Haushalte des Organismus zu haben scheint. Wenn sich aber die Fleischsäure aus den Organen und Flüssigkeiten dar-

1) Ich fasse unter dem Namen »Eiweisskörper« das Eiweiss bis zu seinen Spaltungsproducten einschliesslich der Peptone, sowie complicirtere Körper, die Eiweissähnliches enthalten, zusammen.

2) Studien über das südamerikanische Fleischextrakt u. s. w. Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 18 S. 409.

stellen lässt, so ist sie doch nach Siegfried meist als eine complicirtere Phosphorverbindung darin enthalten: als »Phosphorfleischsäure«.

Die interessanten von Siegfried über diesen Körper angestellten Beobachtungen bestimmten mich, denselben genau nach seinen Methoden darzustellen. Dies gelang anscheinend sehr gut, indessen zeigte der schliesslich erhaltene Körper wesentlich andere Eigenschaften als die von Siegfried angegebenen. In der neuesten Arbeit von Siegfried ist möglicherweise die Erklärung für dieses abweichende Resultat zu finden, und ich werde darauf zurückkommen.

Obgleich Siegfried in dieser Arbeit neue und wie es scheint bessere Methoden zur Darstellung der Fleischsäure angegeben hat, die von mir auch in Anwendung gebracht werden müssten, glaube ich doch schon jetzt meine Resultate veröffentlichen zu sollen, da in ihnen gewisse Schwierigkeiten in der Darstellung dieses Körpers zu Tage treten, die, wenn sie auch vermieden werden könnten, doch bekannt zu werden verdienen.

Ich werde mich nun zuerst mit den Angaben Kemmerich's und dann mit der Darstellung der Fleischsäure nach Siegfried's Angaben zu beschäftigen haben.

Kemmerich fällt aus einer durch Barytwasser von den Phosphaten befreiten Fleischextraktlösung durch neutrales Bleiacetat Eiweisskörper und zwar nach seiner Ansicht »nur Albumosen«.

Er begründet diese Anschauung in folgender Weise: Es sei in diesem Bleiniederschlage kein Leim vorhanden, da seine Lösung nach der Entbleiung und nach Dialyse »besonders schön« die Millon'sche Reaction gebe, und diese Reaction zeigten auch die ausgesalzten Eiweisskörper resp. Albumosen nach ihrer Wiederauflösung. Da ferner »Peptonreactionen« fehlten, so seien nur Albumosen darin enthalten. Weiter fällt Kemmerich die Extraktlösung mit basisch essigsaurem Blei aus, um Carnin, Inosit u. s. w. zu entfernen. Ob in diesem Bleiniederschlage etwas Eiweissartiges enthalten sei, gibt er nicht an. In der (wohl entbleiten) Mutterlauge findet er dann »viel Pepton« durch

folgende Reactionen: Nachdem die Abwesenheit von Albumosen durch Nichtfällbarkeit der Mutterlauge mit Ammonsulfat constatirt ist, wird das Pepton daran erkannt, dass die Mutterlauge Niederschläge giebt mit Phosphorwolframsäure und Salzsäure, mit Quecksilberjodidjodkalium und mit Tannin.

Diese Methoden beweisen nicht das, was sie sollen. Dass in dem neutralen Bleiniederschlage etwas Eiweissartiges enthalten ist, wird durch die Millon'sche Reaction sicher gestellt; muss diess aber Albumose und kann es nur Albumose sein? Nicht einmal unverändertes Eiweiss ist hier ausgeschlossen. Es ist eine alte Erfahrung, wie schwer es gelingt, Eiweisslösungen in der Hitze so auszucoaguliren, dass das Filtrat keine Spuren von Eiweissreactionen mehr zeigt. Nach Neumeister's Erfahrungen kann es sich dabei wirklich um gelöst gebliebenes genuines Eiweiss handeln.[1]) Allerdings sind dies nur Spuren. Aber wenn sich dies schon im Laboratorium bei grösster Sorgfalt ereignet, wer bürgt dafür, dass diese Stoffe in dem fabrikmässig dargestellten Fleischextrakte sich nicht in grösserer Menge finden? Aber auch abgesehen davon, muss doch Kemmerich, wenn er die von ihm im Fleischextrakt nachgewiesenen eiweissartigen Körper für Albumosen erklären will, für diese charakteristische Reactionen anführen können. Und ist es denn wahrscheinlich, dass durch neutrales Bleiacetat Albumosen ausgefällt werden? Keineswegs. Nach Kühne fällt neutrales Bleiacetat äusserst schwach angesäuerte Protoalbumose nicht, wohl aber thun es die ersten Tropfen in einer genuin alkalischen Lösung des Körpers, worauf ein Ueberschuss von Blei wieder Klärung erzeugt.[2]) Deuteroalbumose verhält sich ebenso[3]) und nur die in Na Cl gelöste Heteroalbumose wird durch das Reagens stark gefällt.[4]) Ohne Zweifel musste also dabei das Meiste der Albumosen in Lösung bleiben, was für das weitere Verfahren Kemmerich's von Wichtigkeit ist. —

1) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 9 S. 329.
2) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 2 S. 19.
3) a. a. O. S. 28. 4) a. a. O. S. 36.

Den Leim schliesst Kemmerich aus diesem Niederschlage in der oben angegebenen, sonderbaren Weise aus. Er ist wohl auszuschliessen, aber aus einem anderen Grunde. Wenn auch die Feststellung der Reactionen des Glutins wegen hartnäckig anhaftender Albuminkörper mit Schwierigkeiten verbunden ist, so dürfte doch sicher sein, dass die Metallsalze mit Ausnahme derer des Quecksilbers kein Fällungsmittel für dasselbe sind.[1]) Leim sollte überhaupt bei richtiger Bereitungsweise des Fleischextrakts ausgeschlossen sein, da ja gerade zu dessen Vermeidung das Fleisch zuerst bei verhältnissmässig niederen Temperaturen extrahirt werden soll. Deshalb bleibt es auch unerklärlich, warum Kemmerich später im Fleischextrakte Leim findet, nur weil er annimmt, dass von 50—60 vol.-proc. Alkohol Gelatine gefällt werde.

Nach der Ausfällung mit neutralem wendet Kemmerich basisch essigsaures Blei an, ohne zu sagen, ob in diesem Niederschlage etwas Eiweissartiges enthalten sei, da er doch hier eher Albumosen hätte erwarten können, die, nach Kühne's[2]) Angaben, davon gefällt, wenn auch im Ueberschusse des Fällungsmittels wieder gelöst werden.

In der nun übrig gebliebenen Mutterlauge findet Kemmerich Pepton. Da die von ihm bisher angewandten Reagentien mindestens unvollkommene Fällungsmittel für Albumosen sind, ist es erstaunlich, dass in der Mutterlauge keine solchen mehr hätten enthalten sein sollen. Kemmerich hat ihre Abwesenheit durch die Nichtfällbarkeit mit schwefelsaurem Ammoniak dargethan, wobei immer noch fraglich bleibt, ob er die Flüssigkeit mit dem Salze wirklich gesättigt hat. Aber angenommen, die Albumosen seien wirklich entfernt gewesen, worauf gründet er die Annahme von der Anwesenheit von Pepton und zwar von viel Pepton? Er thut dies auf den positiven Ausfall der Fällungen mit Phosphorwolframsäure und Salzsäure, mit Quecksilberjodidjodkalium und mit Tannin. Was wollen aber diese Fällungen in dem complicirten Gemisch des Fleischextraktes

1) Vgl. z. B. Neumeister, Lehrb. d. physiol. Chemie S. 47.

2) a. a. O.

sagen; sie sind doch allein für Pepton nicht charakteristisch und Kühne, auf dessen Autorität sich Kemmerich bezieht, hat diese Reactionen doch auch nur für Peptonlösungen angegeben, deren Reinheit durch die Darstellungsweise garantirt war. Die charakteristische Peptonreaction, die Biuretprobe, hat Kemmerich nicht angestellt.

Nachdem es für Kemmerich ausser Zweifel steht, dass die qualitative Analyse des Fleischextraktes Albumosen und Pepton erkennen lässt, geht er zur quantitativen Analyse dieser Körper über. Auch hier macht er zunächst wieder den Fehler, dass er alles, was er aus dem complicirten Fleischextrakte durch schwefelsaures Ammoniak ausfällt, als Albumose betrachtet und kommt so, nach Entfernung des Salzes, zu dem Resultate, dass das Fleischextrakt 9,89 % Albumosen enthalte. Er hat dieses Aussalzen genau nach Kühne's Angaben gemacht und es unterliegt keinem Zweifel, dass er etwa vorhandene Albumosen alle in diesem Niederschlage gehabt hat, und seine gesättigte Salzlösung, wie er sagt, frei von Albumosen war. Was lag nun näher, als sich durch eine rasch angestellte Biuretprobe über die An- oder Abwesenheit von Peptonen in dieser Mutterlauge zu überzeugen? Hat Herr Kemmerich dies gethan? Nein. Dagegen trennt er jetzt die verschiedenen Körper aus dem Fleischextrakte durch verschieden starken Alkohol, nachdem er sich überzeugt hat, dass durch 50—60% Alkohol Gelatine gefällt wird, in welchem dagegen Albumosen und Peptone gelöst bleiben, deren Trennung durch 80% Alkohol bewerkstelligt wird, in dem die Peptone gelöst bleiben[1]), während die Albumosen ausfallen.

1) Da in neuerer Zeit wieder von der Löslichkeit der Peptone in Alkohol gesprochen wird (vergl. S. Fränkel: ›Zur Kenntniss der Zerfallsproducte des Eiweisses u. s. w. Wien 1896, L. Bergmann & Co.), während Paal nicht den reinen Peptonen, sondern nur ihren Salzsäureverbindungen diese Eigenschaft zuschrieb, war es von Interesse, zu sehen, wie sich wirklich getrocknetes Pepton gegen absoluten Alkohol verhält. Da das Pepton sich sehr schwer trocknen lässt, nahm ich nur sehr kleine Quantitäten, die ich in einem Röhrchen bei 107° C. im Toluolofen trocknete. Nach vollständigem Trocknen wurden die Proben im Röhrchen noch warm mit absolutem Alkohol, der längere Zeit in verschlossener Flasche über calcinirtem Kupfervitriol gestanden hatte, übergossen und unter einer gut schliessenden

Kemmerich sagt von der Methode selbst, dass sie leider keine sehr scharfe und chemisch ganz exakte sei; es gehört aber wenig Erfahrung dazu, um sagen zu können, dass sie so weit neben dem Ziele vorbeischiesst, dass sie auch als aproximative Methode unbrauchbar ist. Kemmerich findet aber damit 6,19% Gelatine (nach Ascheabzug), 14,76% Albumosen, die er allerdings später wieder in 9,89% Albumosen und 4,87% »andere lösliche Eiweissstoffe» trennt und 12,31% Pepton, letzteres eine so grosse Menge, dass sie auch in einer ziemlich dunkel gefärbten Flüssigkeit durch die Biuretprobe mit Leichtigkeit nachzuweisen wäre.

Da alle diese Methoden Kemmerich's eine brauchbare Trennung von Albumosen und Pepton vermissen lassen, war es geboten, seine Resultate mit besseren Methoden zu controliren, womit ich auf meine eigenen Untersuchungen komme.

Nachdem Wenz[1]) gefunden hat, dass das schwefelsaure Ammoniak ein ausgezeichnetes Mittel ist, um Albumosen von Peptonen bis auf Spuren zu trennen, und Kühne[2]) durch eine

---

Glasglocke über Schwefelsäure 24 Stunden stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde ebenfalls unter der Glocke abfiltrirt und das alkoholische Filtrat eingedampft. Es stand mir ein aus Witte's Albumosengemisch mit reinem Trypsin hergestelltes und mit Phosphorwolframsäure gereinigtes Antipepton zu Gebote, welches in der angegebenen Weise behandelt, nach dem Abdampfen des Alkohols überhaupt nur Spuren von Substanz zurückliess. Diese waren, wenn sie überhaupt aus Pepton bestanden und nicht etwa einer Verunreinigung zuzuschreiben sind, so gering, dass sie in Wasser gelöst, mit der mit grösster Vorsicht angestellten Biuretprobe ein negatives Resultat gaben.

Aus einem Pepsinpepton (Amphopepton) nahm der gleiche Alkohol nach Behandlung in der beschriebenen Weise ein wenig mehr Substanz auf und diese gab, wenn auch schwache, doch deutliche Biuretreaction; es zeigte sich aber, dass das Präparat sauer reagirte. Wurde seine Lösung neutralisirt, eingedampft und, wie oben, getrocknet, so nahm auch hier der absolute Alkohol nur Spuren auf, die wieder keine Biuretreaction zeigten. In saurem absolutem Alkohol scheint aber Pepton etwas, wenn auch nur in sehr geringem Maasse, löslich zu sein.

Wurde in den Alkohol etwas über Chlorcalcium getrocknetes Salzsäuregas geleitet, so nahm er jetzt aus dem zuerst erwähnten Antipepton auch so viel auf, dass der Rückstand eben eine schwache Biuretreaction zeigte.

1) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 4 S. 1.

2) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 11 S. 2.

kleine Modification mit diesem Salze auch die letzten Antheile von Albumosen auszufällen gelehrt hat, liegt kein Grund vor, ein anderes Verfahren zur Trennung dieser Körper zu benützen. Ich habe nun eine grössere Menge Kemmerich'schen Fleischextraktes (100 g) auf diese Weise behandelt und damit die folgenden Erfahrungen gemacht: Wenn man das Extrakt in kaltem Wasser löst (etwa 500 ccm), so bleibt ein Theil des Kreatins ungelöst, daneben aber auch etwas Amorphes. Die so erhaltene Lösung filtrirt sehr schlecht, allerdings klar, aber äusserst langsam. Wurde sie vor dem Filtriren gekocht, so machte es mir den Eindruck, als ob sie sich etwas mehr trübte. Dies scheint aber auf einer Täuschung zu beruhen, vielleicht auf einer physikalischen Veränderung des Ungelösten; denn wenn man eine kalt filtrirte Lösung kocht, so tritt nicht die geringste Trübung ein. Dass aber das Kochen an der Fleischextraktlösung doch etwas ändert, zeigt sich darin, dass dieselbe nun äusserst leicht filtrirt.

Wird in diese Lösung schwefelsaures Ammoniak in Substanz eingetragen, so entsteht ein reichlicher, käsiger Niederschlag; Steinsalz erzeugt dagegen erst nach längerer Zeit eine geringe Trübung, und auch Zusatz von salzgesättigter Essigsäure gibt nur eine unbedeutende neue Trübung, die sich allerdings am anderen Tage zu derberen Flocken ballt. Wird der durch das schwefelsaure Ammoniak erzeugte Niederschlag auf ein Filter gesammelt und wieder in Wasser gelöst, so zeigt er eine deutliche Biuretreaction. Diese Reactionen waren an Proben der Extractlösung angestellt, und nun wurde die ganze Lösung mit schwefelsaurem Ammoniak ausgesalzen. Dies geschah zunächst in der Kälte, indem das Salz so lange mit der Lösung zerrührt wurde, bis reichlich Krystalle am Boden blieben. Der dabei entstehende, beträchtliche Niederschlag wurde auf ein Filter gesammelt, das Filtrat dann mit verdünnter Schwefelsäure deutlich sauer gemacht, gekocht und während des Kochens wieder so viel schwefelsaures Ammoniak eingetragen, dass Krystalle ungelöst am Boden blieben. Dabei entstand noch etwas Niederschlag, der sich von dem in der Kälte entstandenen dadurch unter-

schied, dass er etwas schmieriger war. Nach dem Abkühlen, wobei sich schwefelsaures Ammoniak ausschied, wurde filtrirt. Dieses Filtrat wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht, wieder bis zur Sättigung mit neuem Salz gekocht, wobei kein Niederschlag mehr entstand, und nach dem Abkühlen filtrirt. Dieses Filtrat war ziemlich dunkel gefärbt; dennoch wurde eine Biuretprobe damit gemacht, die aber absolut negativ ausfiel. Ich glaube schon hier sagen zu können, dass dies zu Kemmerich's Angaben nicht stimmt. Denn wenn auch die Lösung an und für sich dunkel war, so wurde sie doch durch die grosse Menge Natronlauge, die man bei schwefelsaures Ammoniak haltigen Flüssigkeiten anzuwenden hat, um die Biuretprobe deutlich zu erhalten, schon so verdünnt und die Farbe so hell, dass man bei dem hohen Peptongehalte, den Kemmerich für das Fleischextrakt annimmt, dieses mit grosser Sicherheit hätte erkennen müssen. Kühne[1]) hat überdies gezeigt, dass gelbliche Färbung der Flüssigkeit die Biuretreaction im Gegentheil deutlicher macht, so sehr, dass sogar Eiweisslösungen durch die dabei entstehende röthliche Nuance Albumose vortäuschen können. Es gab aber ein sehr einfaches Mittel, das Meiste des Farbstoffes zu entfernen, indem man die Lösung mit Thierkohle kochte; und in der That erhielt ich so eine hell weingelbe Lösung, die aber auch keine Spur von Biuretreaction zeigte. Dass etwa Pepton von der Thierkohle zurückgehalten werde, ist nicht gerade wahrscheinlich; jedenfalls könnte es sich dann nur um Spuren handeln und von der Menge, die Kemmerich angibt, kann keine Rede sein.

Die Niederschläge, die mit dem schwefelsauren Ammoniak entstanden waren, wurden nun in Wasser gelöst, in dem sie sich übrigens selbst beim Kochen nicht vollständig lösten, und ebenso wie das Filtrat, das zunächst durch starkes Einengen von einem grossen Theile des Salzes befreit war, von dem schwefelsauern Ammoniak durch Kochen mit Barytwasser mit dem von Kühne empfohlenen Zusatze von Ammoniumcarbonat und Ammoniak[2])

1) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 11 S. 317—319.

2) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 11 S. 4.

befreit, was in beiden Fällen leicht ging. Beide Lösungen wurden sodann auf Porcellantellern bei 40° C. eingedampft. Man erhält auf diese Weise das Fleischextrakt in zwei ungleiche Theile getheilt, die schon physikalisch von einander sehr verschieden sind: während das durch schwefelsaures Ammoniak Aussalzbare nach dieser Behandlung eine leicht zu trocknende, sich in braunen Schüppchen vom Teller lösende Masse darstellt, ist das nicht Aussalzbare eine schwer trocknende, ausserordentlich hygroskopische Masse.

Wenn auch diese Beschaffenheit wieder an Peptone zu denken verleitete, so zeigte doch auch die jetzt vom Salz befreite Substanz nichts davon. Davon wird sogleich gehandelt werden; zunächst ist aber der aussalzbare Theil zu betrachten. Derselbe hinterlässt, auf Platinblech verbrannt, kaum etwas Asche; er ist auch wieder nicht vollständig in Wasser löslich. Das Filtrat wird nach dem Kochen mit Thierkohle fast farblos und gibt deutliche Biuretreaction. Auf Zusatz von Salpetersäure entsteht keine Trübung. Wird aber vorher eine reichliche Menge einer concentrirten Kochsalzlösung zugesetzt, so entsteht beim Zusatz von wenig Salpetersäure eine Trübung, die sich beim Kochen nicht vollständig aufhellt. Wird nun kochend filtrirt, so entsteht im Filtrate beim Abkühlen eine Trübung, die sich in der Wärme ganz klar löst und beim Erkalten wiederkehrt. Es liegt also hier die Albumosereaction vor.

Der nichtaussalzbare (aber vom schwefelsauren Ammoniak befreite) Theil zeigt nach Lösung resp. Verdünnung der zu Syrup zerflossenen Substanz mit Wasser weder direct noch nach dem Entfärben mit Thierkohle eine Spur von Biuretreaction. Die Lösung wird gefällt durch Tannin und durch Phosphorwolframsäure. Letztere Reaction ist aber von geringer Bedeutung, da die Flüssigkeit Ammoniaksalze enthält, wie das beim Erwärmen mit Kalilauge sich entwickelnde Ammoniak zeigt. Pikrinsäure erzeugt dagegen auch bei grossem Ueberschusse keine Spur von Trübung.

Danach kann man mit Bestimmtheit sagen, dass das südamerikanische Fleischextrakt k e i n P e p t o n, wohl aber in einem

durch schwefelsaures Ammoniak aussalzbaren Antheile eine Substanz enthält, die Albumosenreactionen gibt.

Ich wollte es nicht unterlassen, auch quantitativ das Verhältniss von Aussalzbarem und nicht Aussalzbarem zu bestimmen, um den Kemmerich'schen hohen Zahlen für eiweissähnliche Körper wenigstens das mögliche Maximum derselben gegenüberzustellen, indem ich das Aussalzbare und wieder Lösliche ganz aus Albumosen bestehend betrachtete, was ja keineswegs ganz richtig zu sein braucht, da das Salz neben diesen Körpern auch andere Dinge mitausfällen könnte.

Diese quantitative Bestimmung ist nicht ganz leicht, da die ungeheuern Salzmengen grosse Schwierigkeiten bereiten. Ich habe auch hier die Niederschläge oder Lösungen in der gewöhnlichen Weise vom Salz zu befreien oder das Ammonsulfat als Schwefelsäure zu bestimmen gesucht, aber dabei so grosse Verluste erlitten oder so grosse Fehlerquellen eingeführt, dass ich zuletzt darauf verzichtete, auf diese Weise vorzugehen, glaube dagegen zu leidlichen Uebersichtsresultaten gekommen zu sein, indem ich folgendes Princip verfolgte: Ein Niederschlag, der in einer Flüssigkeit entsteht, wie es z. B. hier bei dem Auskrystallisiren des Salzes beim Abkühlen stattfindet, ändert das Volum der Flüssigkeit nicht, in dem Niederschlage würde aber beim Filtriren viel Mutterlauge zurückbleiben. Wenn ich aber die Flüssigkeit vor dem Ausscheiden des Salzes messe und ebenso das Filtrat, so kann ich auf die im Niederschlage haftende Mutterlauge verzichten, wenn ich die im Filtrat gefundene Menge fester Bestandtheile auf das Maass der ursprünglichen Flüssigkeit umrechne. Ebenso wird es sich verhalten, wenn ich zu einer Lösung, die Sulfate enthält, Barytlösung setze. Ich bekomme hier einen Niederschlag von schwefelsaurem Baryt, von dem ich einfach abfiltrire. Ich kann auch hier einen beliebigen Antheil des Filtrates zur weitern Analyse verwenden und auf das, was in dem Barytniederschlage zurückbleibt, verzichten, wenn ich die Menge dieses Filtrats nur wieder messe und unter Berücksichtigung der Volumsvermehrung durch den Zusatz der Barytlösung auf die ursprüngliche Flüssigkeitsmenge

umrechne. Das Verfahren ist etwas zeitraubend, aber doch immer noch einfacher, als z. B. das lästige Auswaschen der feinen Barytniederschläge und was die Genauigkeit anbetrifft, so ist es gerade auch wegen des Wegfallens des Auswaschens vorzuziehen und man schränkt den Verlust sehr ein, wenn man die Proben, die z. B. sich darauf zu richten haben, ob die Schwefelsäure schon ganz ausgefällt ist, wieder zum Ganzen zurückgiesst, natürlich auch hier unter Berücksichtigung der Volumsvermehrung. Ich habe so allerdings ziemlich viel Zeit auf diese Bestimmung verwenden müssen, da es nicht genügte, nur die Menge des Aussalzbaren zu bestimmen, sondern die Brauchbarkeit der Methode auch an dem, was in Lösung blieb, controlirt werden musste. Auf diese Weise wird vorwiegend das Organische bestimmt, da die Hauptmasse der Fleischextraktsalze, die Phosphate, durch die Barytbehandlung gefällt werden; indessen bleibt der in Lösung bleibende Rest der Salze doch noch zu berücksichtigen, wie es auch in besonderen Aschenanalysen geschah; ausserdem war der Gesammtgehalt des Fleischextraktes an Salzen zu bestimmen und schliesslich dessen Wassergehalt.

Bezüglich der Wasserbestimmung habe ich einiges zu bemerken. Wie wir gesehen haben, enthält das Fleischextrakt einen ausserordentlich hygroskopischen Antheil. In der That zieht das Fleischextrakt, wenn es offen an der Luft steht, sehr viel Wasser an. Ich habe etwas über Nacht in einem Uhrschälchen in einer Tischlade stehen lassen und gefunden, dass es am andern Tage 9 % Wasser angezogen hatte. Man muss also zur Wasserbestimmung möglichst frisch bereitetes oder wenigstens gut verschlossenes Fleischextrakt anwenden. Aber auch dann hat die Wasserbestimmung ihre Schwierigkeiten; denn das Extrakt ist sehr schwer bis zu constantem Gewichte zu trocknen. Es bildet sich nämlich leicht eine trockene Kruste, unter der das Präparat weiter nicht austrocknen kann. Man muss daher wenig nehmen und dies sehr dünn ausstreichen, um genaue Resultate zu erzielen.

Ich gebe nun, ohne auf die Details einzugehen, das Resultat meiner Analysen, wonach das (Kemmerich'sche) Fleischextrakt folgende approximative procentische Zusammensetzung hat:

a) In H_2O Unlösliches	1,1
b) Durch $(NH_4)_2SO_4$ Fällbares:	
α) dann in H_2O Unlösliches . .	0,4
β) » » » Lösliches . .	8,24
c) Durch $(NH_4)_2SO_4$ nicht Fällbares	47,11
Salze	21,28
Wasser	24,02
	102,15.

Nimmt man a und b zusammen, so kommt man auf die Zahl 9,74, die das Maximum der eiweissartigen Körper in Procenten darstellt, die in dem Extrakte enthalten sind und die mit der Zahl, die Kemmerich für Albumosen aufstellt (9,89), ziemlich stimmt. Das ist aber das Maximum aller eiweissartigen Körper; denn es können nicht bloss Albumosen sein, da einmal das von vorneherein als Unlösliches im Extrakte Vorhandene mitgerechnet ist. Dass es sich hier etwa um unlösliche Heteroalbumose handle, ist bei dem Salzgehalt des Extraktes an und für sich nicht wahrscheinlich[1]); es wurde aber noch mit Kochsalzlösung oder Salzsäure zu lösen versucht; aber in den Filtraten gab die Biuretprobe negatives Resultat. Dieses Unlösliche hinterlässt, auf dem Platinblech verbrannt, viel unverbrennliche Substanz. Weiter kann das durch schwefelsaures Ammoniak Gefällte und dann in Wasser nicht wieder Lösliche keine Albumose sein; denn hier müsste auch Heteroalbumose durch das anhaftende Salz in Lösung gehen. Es bleiben also nur 8,24% als Maximum der im Extrakte enthaltenen Albumosen. Dies ist immerhin noch eine nicht unbeträchtliche Menge; es ist aber, wie gesagt, das Maximum, da in dem Ammonsulfat-Niederschlage ja noch andere Körper stecken können. Da 1 kg Extrakt etwa 30 kg Fleisch entspricht,

1) Ich habe mich überzeugt, dass Heteroalbumose in einer 3procentigen Lösung von sauerm phosphorsauerm Kali ebenso leicht löslich ist, als in einer Kochsalzlösung von gleicher Concentration.

so wäre das für das Fleisch ein Procentgehalt von 0,2—0,3 an Albumosen, was nicht unbeträchtlich ist.

In dem Theil des Fleischextraktes, der durch Ammonsulfat nicht gefällt wird, sind eiweissartige Körper nicht nachweisbar; ich habe aber noch ein Uebriges gethan, weil es ja allenfalls denkbar wäre, wenn es auch unwahrscheinlich ist, dass die Biuretreaction durch etwas anderes verdeckt oder gehindert würde, und habe versucht, aus dem etwa vorhandenen Pepton durch Behandeln mit Säure die krystallisablen Zersetzungsproducte zu erhalten.

Nach einer Mittheilung von Prof. Kühne gibt es für die Spaltung ein gewisses Optimum der Schwefelsäureconcentration: es besteht in einer Mischung von 110 ccm englischer Schwefelsäure auf 300 ccm Wasser, von welcher Säure 5—10 Theile auf einen Theil der zu spaltenden Substanz zu nehmen ist. Auf diese Verdünnung wurde ein Theil des durch Ammonsulfat nicht mehr aussalzbaren Syrupes gebracht. Er wurde nämlich von dem reichlich daraus auskrystallisirten Kreatin durch ein Saugfilter abfiltrirt und dann eine Trockenbestimmung gemacht und nun in der Weise mit Wasser und Schwefelsäure gemischt, dass das obige Verhältniss und zwar 10 Theile der Schwefelsäure auf ein Theil Trockensubstanz herauskam. Damit wurde nun 24 Stunden in der von Kühne[1]) angegebenen Weise gekocht. Im Anfang nahm die Flüssigkeit eine grüne Fluorescenz an; am anderen Tage hatten sich schwarze Massen ausgeschieden, die mikroskopisch nur amorphe Membranen und Körnchen zeigten. Die Flüssigkeit wurde nun stark mit Wasser verdünnt, filtrirt und mit Barytwasser neutralisirt. Nach abermaligem Filtriren wurde sie zuerst auf freiem Feuer, dann auf einem Porzellanteller bei 40° C. eingedampft. Der Barytniederschlag wurde ausgewaschen und ausgepresst und das so gewonnene Waschwasser mit dem übrigen eingedampft. Das Eingedampfte stellt einen hellbraunen Syrup dar, der sauer reagirt, aber mit Baryt nicht die geringste Trübung erkennen lässt, dagegen gibt Schwefelsäure einen Niederschlag, vermuthlich von schwefelsaurem Baryum. Eine irgendwie

1) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 4 S. 455.

characteristische Krystallisation vom Tyrosin oder Leucin, war in dem Syrup nicht zu erkennen, auch zeigte der negative Erfolg der sehr sorgfältig angestellten Millon'schen Probe, indem nach dem Kochen noch etwas Nitrit zugesetzt wurde, die Abwesenheit von Tyrosin. Auch nach dem Auskochen des Syrups mit Alkohol, der einen Theil desselben als pechartige Masse zurückliess, während der eingedampfte Alkohol einen honiggelben Syrup darstellte, konnte in letzterem kein Leucin entdeckt werden. Nachdem Kühne[1]) auf das sichere Resultat dieser Eiweisspaltung hingewiesen und selbst bei dem Antipepton, wenn auch wenig Tyrosin, so doch immer sehr zweifellos Leucin gefunden hat, so glaube ich jetzt sicher sagen zu können, dass in dem durch Ammonsulfat nicht aussalzbaren Theile des Fleischextraktes Pepton nicht enthalten sein kann.

Während ich mit dieser Untersuchung beschäftigt war, erschienen die interessanten Arbeiten von M. Siegfried und seinen Schülern[2]), die sich mit der Natur der im Fleïschextrakte vorkommenden eiweissartigen Körper beschäftigten und deren Hauptresultat folgendes ist: Im Fleischextrakte ist eine nucleïnartige Substanz vorhanden, die aber in ihrem Molekül kein Eiweiss, sondern Pepton enthält und die Siegfried deshalb nicht als Nucleïn, sondern als Nucleon bezeichnet. Dieses Nucleon des Fleischextraktes nennt Siegfried die »Phosphorfleischsäure« und den daraus durch Barytwasser bei 50° C. abspaltbaren Körper, den er mit dem Antipepton identisch hält, die Fleischsäure. Beide Körper, sowohl die Phosphorfleischsäure, wie die Fleischsäure, geben Eisenverbindungen, von denen die der ersteren

1) a. a. O S. 455.

2) Siegfried, Ueber eine neue stickstoffhaltige Säure der Muskeln. Sitzungsber. d. math-physik. Classe d. kgl. sächs. Ges. d. Wiss. Juli 1893. Ueber Fleischsäure. Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol Abth. 1894, S. 401. Bericht d. deutschen chem. Ges. Jahrg. 28 S. 515. Zur Kenntniss der Phosphorfleischsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 21 S. 360. — W. S. Hall, Ueber die Resorption des Carniferrins. Archiv f Anat. u. Physiol., physiol. Abth. 1894, S. 455. — C. W. Rockwood, Ueber das Vorkommen der Fleischsäure im Harn. Ebenda 1895, S. 1. — Balke u. Ide, Quant. Best. d. Phosphorfleischsäure. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 21 S. 380.

in Alkalien leicht löslich ist, während die der letzteren in Alkalien unlöslich ist, aber in Wasser aufquillt. Die Eisenverbindung der Phosphorfleischsäure, die Siegfried »Carniferrin« nennt, ist eine feste Verbindung mit constantem Eisengehalt, in der das Eisen weder durch Schwefelammonium, noch durch Ferrocyankalium direct nachweisbar ist. Die Phosphorfleischsäure liefert als Spaltungsproducte neben Phosphorsäure: Kohlensäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, einen Körper, der der Kohlenhydratgruppe angehört und endlich Antipepton resp. Fleischsäure. Für Antipepton hält Siegfried dieses Spaltungsproduct wegen seiner sehr intensiven Biuretreaction, wegen seiner schweren oder vollständig mangelnden Fällbarkeit durch Essigsäure und Ferrocyankalium, Bleiessig, Sublimat, Phosphorwolframsäure, Pikrinsäure, Trichloressigsäure, und besonders wegen seiner Nichtfällbarkeit mit Ammonsulfat, weiter wegen des Ausbleibens der Millon'schen Reaction, wegen seiner Eigenschaft Salzsäure in fester Bindung zu addiren, wie dies Kühne und Chittenden auch beim Amphopepton beobachtet haben, wegen seiner procentischen Zusammensetzung und endlich, weil im Verlauf der Eiweissspaltung durch Trypsin oder Salzsäure ein durch Trypsin weiter unveränderlicher Körper auftrete, der sich zu Eisen, Salzsäure, Schwefelammonium, Kupferoxydhydrat und Fällungsmitteln vollständig wie Fleischsäure verhalte.

Die Bedeutung, welche Siegfried der Fleischsäure im Organismus beimisst, besteht in folgenden Eigenschaften: in der leichten Resorbirbarkeit ihrer Phosphorsäure-, Eisen- und Kalkverbindungen; im Vermögen, den bei der Darmfäulniss auftretenden Schwefelwasserstoff zu binden und unschädlich zu machen, seine schnelle Oxydation zu bewirken und überhaupt die Oxydation des Eiweissschwefels in den Geweben zu begünstigen, und endlich hat Siegfried durch Versuche gezeigt, dass sie bei der Muskelarbeit verbraucht, dass sie als ein Energiestoff des Muskels anzusehen ist.

Siegfried hat in seiner Arbeit »über Fleischsäure« die Darstellungsweise derselben fast in allen Punkten mit grosser Genauigkeit angegeben, so dass es nicht schwer schien, seinen

Angaben zu folgen. Aus dem Umstande, dass er später andere Methoden angab, dürfte allerdings zu schliessen sein, dass sie einer Verbesserung fähig war. Ich bin nach den dort gemachten Angaben verfahren: Zuerst wurde zur Orientirung nur wenig Substanz in Angriff genommen. Nach den von Siegfried angegebenen Verhältnissen wurden 36 g Kemmerich's Fleischextrakt in 430 ccm Wasser gelöst, gekocht und filtrirt. Zu dem auf 40 ° C. abgekühlten Filtrate wurden 16 g Barythydrat, die ebenfalls kochend gelöst und dann auf 40° C. wieder abgekühlt waren, zugesetzt. Das Filtrat davon gab mit Barytwasser keinen Niederschlag mehr. Bezüglich des Zusatzes von Eisenchlorid gab Siegfried damals keine numerischen Angaben; er sagt nur, dass ein grosser Ueberschuss von Eisenchlorid zu vermeiden sei, weil dadurch die Ausbeute verschlechtert werde. In der That fand ich an einer Probe, dass bei mässigem Eisenchloridzusatz beim Kochen ein starker Niederschlag entstand, während bei sehr grossem Ueberschuss des Eisensalzes gar keine Fällung sich zeigte; wohl aber war eine solche nach dem Abkühlen am anderen Tage darin entstanden. Der Eisenniederschlag, anfangs mehr flockig erscheinend, wurde abfiltrirt und gewaschen und zeigte sich jetzt pulverig, rostfarben und änderte sich im Wasser gar nicht. Obwohl er in diesen Punkten Siegfried's Carniferrin glich, wich er in einem Punkte von demselben ab, indem er in Alkalien kaum löslich war. Es wurden concentrirte und verdünnte Lösungen von Ammoniak und Soda probirt, ohne dass sie mehr davon lösten, als dass sie eine hellgelbe Farbe annahmen.

Dennoch wurde der Niederschlag bei 50° C. einige Stunden mit Barythydrat digerirt, wobei er sich wenig zu ändern schien. Jetzt wurde abfiltrirt und das Filtrat mit kohlensaurem Ammoniak eingedampft. Nach dem Abdampfen blieb eine ziemlich trockene, zäh-honigartige Masse zurück, die mit Wasser aufgenommen, sehr intensiv sauer reagirte und eine sehr gute Biuretreaction gab. — Ich war aber erstaunt, als die Lösung mit Ammoniumsulfat einen starken Niederschlag gab. Sollte hier noch ein anderer Körper mit ausgefällt oder mitgerissen worden sein? Dann hätte aber

doch das Filtrat die Biuretprobe geben müssen. Dies war indessen nicht der Fall. Wenigstens war an dem salzhaltigen Filtrate, nachdem es etwas mit Wasser verdünnt, mit sehr viel Natronlauge gemischt und mit sehr verdünnter Kupfersulfatlösung überschichtet war, zunächst kein violetter Ton zu erkennen, wohl aber nach einiger Zeit. Dies ist nämlich die beste Methode, um die geringsten Spuren peptonartiger Körper zu erkennen, wenn man die Probe längere Zeit stehen lässt; wenn dann die Flüssigkeiten ineinander diffundiren, ist die geringste zum Röthlichen neigende Nuance zu erkennen. Es zeigte sich aber, dass, wenn die Lösung nach Zusatz von etwas Essigsäure (was vielleicht wegen der an und für sich sauren Reaction nicht nöthig gewesen wäre) mit neuen Ammoniumsulfatmengen gekocht und wieder abkühlen gelassen worden, sich noch eine geringe Trübung bildete, und die davon abfiltrirte Flüssigkeit zeigte auch bei mit der grössten Sorgfalt angestellten Probe keine Biuretreaction. Dieses den Siegfried'schen Angaben widersprechende Resultat forderte aber um so mehr dazu auf, den Körper in grösseren Mengen möglichst zu isoliren und bei einer Bearbeitung möglichst genau nach den Siegfried'schen Angaben zu verfahren.

Es wurde desshalb ein Pfundtopf des Kemmerich'schen Fleischextraktes in Arbeit genommen, der ein Nettogewicht von 465 g Extrakt enthielt. Das Extrakt wurde in 6 l Wasser von 50° C. gelöst, wobei es sich ziemlich rasch löst und das Anbrennen vermieden wird, dann erst gekocht und filtrirt, was sehr leicht von statten ging. Es wurde nun bei 40° C. mit Barytlösung ausgefällt, bis eine Probe davon, filtrirt, mit Barythydrat in der Kälte keinen Niederschlag mehr gab. Allerdings zeigte sich noch eine geringe Trübung, aber merkwürdiger Weise erzeugte auch Schwefelsäure schon eine solche. Das Ganze wurde nun abermals leicht filtrirt, der Barytniederschlag ausgepresst und das Ausgepresste zu der Hauptmasse nochmals filtrirt. Eine Probe des Filtrats wurde mit etwas Eisenchloridlösung gekocht, dabei entstand ein grobflockiger, fast käsiger Niederschlag, von dem die Flüssigkeit, als er auf ein Filter gebracht war, nur langsam abfiltrirte und auch das Waschwasser lief nur sehr langsam durch.

Dieser Niederschlag erwies sich aber in Alkalien löslich: Eine 5 proc. Sodalösung nahm ihn leicht auf, aber nach einiger Zeit schied sich ein grosser Theil wieder aus, dagegen blieb er in verdünntem Ammoniak gelöst und auch der getrocknete Niederschlag war in Ammoniak löslich. — Nun sollte die Eisenbehandlung an der ganzen Masse vorgenommen werden. Ich brachte daher die Flüssigkeit zum Kochen und goss langsam eine 20 proc. Eisenchloridlösung zu. Merkwürdiger Weise sah ich gar nichts von einem Niederschlage. Ich muss hier erwähnen, dass ich zufällig an einem schlecht beleuchteten Orte arbeitete, aber ein so starker Niederschlag, wie ihn die Probe gezeigt hatte, wäre mir nicht entgangen. Nach Zusatz von viel mehr Eisenchlorid — ich hatte zuletzt im Ganzen 200 ccm der Lösung zugesetzt — sah ich erst den Niederschlag, der aber viel feiner, mehr körnig und dunkler war, als der in der Probe und dem Anscheine nach nicht gerade sehr viel war. Letzteres war aber doch eine Täuschung. Der Niederschlag wurde zunächst absitzen gelassen, dann auf einem Saugfilter gesammelt und stellte so doch eine recht erhebliche Masse dar. Er wurde auf dem Saugfilter bis zur vollkommenen Chlorfreiheit gewaschen, was sich leicht bewerkstelligen liess. Auch der im Ganzen entstandene Niederschlag war in verdünntem Ammoniak (1 Theil der gewöhnlichen käuflichen Ammoniakflüssigkeit zu 3 Theilen Wasser) leicht und vollständig löslich. Das Carniferrin wurde nun bei 40° C. getrocknet, wobei es allerdings auffallend stark zusammenging.

Wurde nun etwas von dem Carniferrin in Ammoniak gelöst, mit Salzsäure angesäuert und Ferrocyankalium zugesetzt, so entstand sofort ein Niederschlag von Berlinerblau; wurde die Lösung mit Essigsäure versetzt, so schied sich fast alles aus, und zwar geschah dies schon, ehe die saure Reaction eingetreten war.

Der grösste Theil des Carniferrins wurde nun gepulvert, was recht schwer ging[1]) und mit Barytwasser bei 50° C. 24 Stunden digerirt. Man sah dabei, dass in dem Carniferrin eine Veränderung vorgegangen war, indem es aus einer immer noch grobpulverigen

1) Neuerdings zieht Siegfried das Trocknen des Niederschlages mit Alkohol und Aether vor. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 21 S. 361.

chocoladefarbenen Masse zu einer feinflockigen, hellrostfarbenen geworden war; aber nur zum Theil, namentlich die gröberen Antheile des Pulvers schienen sich gar nicht zu verändern. Es wurde desshalb zunächst filtrirt, das Pulver nochmals feiner zu zerreiben gesucht und mit neuem Barytwasser bei 50° C. weiterdigerirt. Zu dem alkalischen Filtrate wurde dann verdünnte Schwefelsäure gesetzt, bis sie schwach sauer war. Eine nun filtrirte Probe zeigte, dass trotzdem ein weiterer Zusatz von Schwefelsäure noch eine Fällung erzeugte. Es wurde also so lange mit dem Zusatze fortgefahren, bis in filtrirten Proben weder Schwefelsäure noch Barytwasser eine Trübung ergab. Jetzt wurde das Ganze abfiltrirt und bei 40° C. eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen, filtrirt und tropfenweise in eine sehr grosse Menge absoluten Alkohol gegossen unter starkem Rühren. Es entstand so ein fast pulvriger Niederschlag, der sich gut absetzte, auf einem Filter gesammelt und nach dem Waschen mit absolutem Alkohol über Schwefelsäure getrocknet wurde.

Dies stimmt alles, mit Ausnahme der lockereren Bindung des Eisens im Carniferrin und der Fällung seiner ammoniakalischen Lösung mit Essigsäure so sehr mit Siegfried's Angaben überein, dass ich doch wohl berechtigt war, anzunehmen, hier seine Fleischsäure erhalten zu haben. Indessen zeigt sie doch wesentliche Verschiedenheiten. Der Körper ist zwar ausserordentlich leicht zu einer sehr sauern Lösung löslich, aber er ist nicht hygroskopisch. Siegfried zeigt in dieser Beziehung einen Widerspruch in seiner Arbeit: Er sagt S. 406, dass das Eintropfen der concentrirten Fleischsäurelösung in Alkohol bewirke, dass jeder einfallende Tropfen in kleinste Theile zerrissen und so von einer in geringer Menge vorkommenden Verunreinigung, welche das Zerfliessen der Säure verursache, befreit werde, während er später auf S. 408 beim Zusammenfassen der Eigenschaften der Fleischsäure dieselbe wieder als äusserst hygroskopisch bezeichnet. Die erstere Anschauung schien mir die richtige zu sein, denn wenn man den Alkohol eindampft, so hinterbleibt eine honiggelbe dick syrupöse Masse. Wird diese

in wenig Wasser gelöst, so bleibt ein körniger Niederschlag zurück, wie auch Siegfried bemerkt hat, dass beim Eindampfen der Fleischsäurelösungen sich stets ein geringer Theil einer unlöslichen Substanz abscheide[1]), die wohl auch als eine Verunreinigung zu betrachten ist. — Dass dieser Alkoholrückstand mit dem durch den Alkohol ausgefällten Pulver nicht identisch ist, scheint mir aus Folgendem hervorzugehen: allerdings liefert auch dieser Syrup eine stark saure Lösung, diese, obwohl sehr concentrirt gemacht, gibt aber auch mit viel Alkohol nur eine schwache Trübung; diese Trübung wird erst durch Aether vermehrt, nach dessen Zusatz die Flüssigkeit nach einiger Zeit klar wird, während sich am Boden ein dicker Firniss ablagert. — Mit Ammonsulfat gibt die saure Lösung des Syrups ebenfalls einen Niederschlag von firnissartiger Beschaffenheit; aber weder dieser Niederschlag, noch die Ammonsulfatlösung geben eine Spur von Biuretreaction. Ich musste also annehmen, dass wirklich durch die Alkoholbehandlung eine hygroskopische Verunreinigung von der Fleischsäure getrennt werde. Siegfried sagt allerdings, dass die alkoholischen Mutterlaugen nach dem Eindampfen nicht unbedeutende Mengen nicht völlig reiner Säure lieferten[2]), ob er sich aber hier nicht auf die saure Reaction verlassen hat, ohne die weiteren Eigenschaften, etwa das Verhalten bei der Biuretprobe zu untersuchen, geht aus seinen Angaben nicht hervor.

Auch diese durch Alkohol gereinigte Fleischsäure gab in verdünnter wässriger Lösung eine sehr deutliche Biuretreaction; sie wurde durch Ammonsulfat so vollständig gefällt, dass im Filtrate keine Spur dieser Reaction mehr zu erkennen war. Die Millon'sche Reaction ergab nach der Lösung der Fleischsäure eine allerdings schwache, mehr chamois Färbung; neutrales und basisches Bleiacetat erzeugten keine Niederschläge; Essigsäure und Ferrocyankalium nur eine sehr geringe Fällung, Sublimat erzeugte dagegen einen Niederschlag. Salpetersäure gab nach Zusatz von etwas Kochsalz eine Trübung, die sich beim Erwärmen klar löste und beim Erkalten wiederkehrte. Wurde die

1) Ueber Fleischsäure, S. 408. 2) a. a. O. S. 406.

Lösung mit Kupferoxydhydrat gekocht und filtrirt, so erhielt man eine blaugrüne Lösung.

Meine abweichenden Resultate legten den Gedanken nahe, dass ich bei der Ausfällung des Carniferrins zu viel Eisen zugesetzt hatte und bewogen mich dazu, nochmals eine neue Menge Fleischextrakt in Arbeit zu nehmen und ich wählte diesmal das Liebig'sche.

Es wurde ein Einviertelpfundtopf genommen, der netto 115 g Fleischextrakt enthielt. Dieses, wie das erste Mal gelöst, wurde bei 40° C. mit Barytwasser gefällt, und zwar wurde letzteres so lange fortgesetzt, bis eine filtrirte Probe mit neuem Barytwasser gar keine Trübung mehr gab, durch Kohlensäure wurde es aber auch nicht getrübt. Nun wurde zur Eisenbehandlung geschritten; diesmal aber durch vorherige Proben die zuzusetzende Menge Eisenchlorid festzustellen gesucht. Dieselbe ist in der That nicht klein, denn es zeigte sich, dass die ganze Masse 100 ccm 20proc. Eisenchloridlösung zum Maximum der Fällung bedurfte. Diese Menge wurde kalt zugesetzt, dann langsam erwärmt. Der Niederschlag bildet sich, wie es Siegfried auch angegeben hat, schon lange vor dem Kochen; wird aber jetzt zu filtriren versucht, so geht die Filtration äusserst langsam, nach dem Kochen jedoch sehr rasch. Ein weiterer Zusatz von Eisenchlorid zum Filtrat gab bei abermaligem Kochen keinen Niederschlag, die Flüssigkeit aber, die bisher ziemlich hell war, wurde sehr dunkel.[1]) Im Filtrate fand sich aber ein grosser Ueberschuss von Eisen. Das Carniferrin wurde bis zur Chlorfreiheit gewaschen. Es war leicht löslich in Ammoniak; Essigsäure fällte aber aus dieser Lösung sehr viel wieder aus, das Filtrat davon war indessen noch etwas gelb und gab mit Ferrocyankalium sofort eine grüne Fällung. Das Carniferrin war dagegen löslich in heisser 25proc. Essigsäure und schied sich beim Erkalten nicht aus. Ferrocyankalium erzeugte aber in dieser Lösung sofort einen Berlinerblauniederschlag. Auch in kalter 25proc. Essigsäure löste sich das Carniferrin allmählich. Sowohl diese, wie die heiss bereitete Essigsäure-Lösung

1) Aehnliches geben neuerdings Balke u. Ide an. Zeitschr f. phys. Chemie Bd. 21 S. 382.

gaben auch in grosser Verdünnung sofort die Berlinerblaureaction, dagegen gab eine stark verdünnte ammoniakalische Carniferrinlösung mit wenig Schwefelammonium sofort nichts, wohl aber nach einiger Zeit eine grünliche Farbe.

Hierin liegt eine geringe Annäherung an Siegfried's Resultate, aber auch hier könnte noch zu viel Eisen genommen worden sein und ich beschloss desshalb, nur eine unzureichende Menge davon in Anwendung zu bringen. Es wurden desshalb einige Fleischextraktreste in der üblichen Weise behandelt und nur mit so viel Eisenchlorid gefällt, dass in einer Probe des Filtrates neu hinzugefügtes Eisensalz noch einen weiteren Niederschlag beim Kochen erzeugte. Das Filtriren von diesem mit unzulänglichem Eisenchlorid dargestellten Carniferrin ging schlecht, ebenso das Auswaschen, es wurde aber doch zuletzt chlorfrei. Dieses Carniferrin war nun nicht einmal in Ammoniak sehr leicht löslich! ja es hatte sich am andern Tage aus dem Ammoniak, das in gleicher Concentration wie oben gewählt war, ein grosser Theil wieder ausgeschieden. Aus der frisch bereiteten Lösung fällte Essigsäure das Meiste aus; aber auch dieses Carniferrin war in 25proc. Essigsäure langsam löslich und blieb auch bei grosser Verdünnung mit Wasser gelöst. Setzte man aber dazu Ferrocyankalium, so wurde die Flüssigkeit sofort grün und dann sehr bald blau.

Das aus den 115 g Liebig'schen Fleischextracts dargestellte Carniferrin wurde nun feucht in Wasser suspendirt und bei 50° C. mit Barythydrat digerirt, im Filtrate der Baryt genau mit Schwefelsäure ausgefällt und das Ganze bei 40° C. eingedampft. Eine daraus bereitete concentrirte Lösung wird in viel Alkohol unter fleissigem Umrühren eingetragen und fällt darin als schweres weisses Pulver aus. Gesammelt und nach dem Waschen mit absolutem Alkohol getrocknet stellt es 1,2 g eines nahezu weissen nicht hygroskopischen Pulvers dar. Ich muss hier bemerken, dass ich einmal einen kleinen Rest eines so dargestellten Präparates nach dem Waschen mit absolutem Alkohol auch noch mit Aether wusch. Ich wollte das Pulver schliesslich auf eine Glasplatte bringen, um es unter einer Glasglocke über Schwefel-

säure zu trocknen; ich kam damit nicht so rasch zu Stande, als das Pulver anfing, zu einem Syrup zu zerfliessen. Wieder gelöst, nochmals mit Alkohol gefällt und dann nur mit absolutem Alkohol gewaschen, verhielt es sich wie die andern Präparate. Die Fleischsäure wäre sonach im Wasser ausserordentlich leicht löslich und da unser Aether wohl immer Wasser enthält, genügte dies, um das Pulver zum Zerfliessen zu bringen; aus der Atmosphäre zieht aber das einmal getrocknete Präparat kein Wasser an: es ist nicht hygroskopisch. Das Pulver liefert auf dem Platinblech eine schwer verbrennliche Kohle, die aber schliesslich unter Zurücklassung von kaum nennenswerthen Mengen von Asche verbrennt.

In ihren chemischen Reactionen verhielt sich diese Fleischsäure folgendermaassen: Essigsäure und Ferrocyankalium gibt nichts; nach einiger Zeit höchstens Spuren von Trübung; Salpetersäure gibt nichts, wird aber zuerst ziemlich viel concentrirte Kochsalzlösung und dann wenig Salpetersäure zugesetzt, so entsteht eine Trübung, die sich beim Erwärmen nahezu aufhellt und beim Erkalten wiederkehrt. Mit Salpetersäure gekocht, wird sie wenig gelb, auf Zusatz von Ammoniak gelber, aber nicht orange. Ein Tropfen von basisch essigsaurem Blei verändert die Flüssigkeit nicht; wird mehr zugesetzt, so entsteht ein Niederschlag. Ebenso verhält sich Sublimat, doch scheint der Niederschlag beim grösseren Zusatze etwas geringer zu sein. Wird aber vor dem Zusatze von Sublimat genau neutralisirt, so erzeugt schon der erste Tropfen des Quecksilbersalzes einen Niederschlag, der sich in Essigsäure und Salzsäure leicht löst.[1]) Siegfried hat die merkwürdige Angabe gemacht, dass sich die Fleischsäure in heissem Alkohol löse und beim Abkühlen in mikroskopischen Individuen mit undeutlichen Krystallflächen auskrystallisire.[2]) Merkwürdig ist diese Angabe besonders bei der von Siegfried angenommenen Pepton-Natur der Substanz. Ich habe mein Präparat kaum in kochendem Alkohol löslich gefunden und von einer irgendwie krystallinischen Ausscheidung nichts beobachten

1) Vgl. Matthes, Berl. klin. Wochenschr. 1894 No. 23 S. 12 des Sep.-Abdruckes. 2) a. a. O. S. 408.

können.[1]) Auch die jetzt dargestellte Fleischsäure lieferte eine intensiv saure Lösung; ich kann aber nicht verschweigen, dass sie Spuren von Schwefelsäure erhielt; nicht etwa, dass sofort beim Zusatze von Salzsäure und Chlorbaryum ein Niederschlag entstanden wäre, wohl aber bildete sich ein solcher nach längerem Stehen. Dass übrigens nur darauf etwa die saure Reaction nicht beruhen kann, beweist, dass auch die nicht mit Schwefelsäure, sondern mit kohlensaurem Ammoniak hergestellte Fleischsäure stark sauer reagirt. Schwefelsaures Ammoniak salzte auch dieses Präparat vollständig aus: das Filtrat, mit Wasser verdünnt, zeigte auch bei sorgfältigster Ausführung der Biuretprobe keine Spur von röthlicher Nuance, während der Niederschlag, in Wasser gelöst, nachdem noch so viel concentrirte schwefelsaure Ammoniak-Lösung zugesetzt war, als die Probe des Filtrats betrug, die Reaction auf das Deutlichste zeigte. Steinsalz erzeugt in der sauern Lösung einen nicht gerade bedeutenden Niederschlag. Wurde die Lösung aber vorher genau neutralisirt, so blieb sie selbst nach langer Zeit nach dem Sättigen mit Steinsalz klar. Ein Tropfen verdünnte Kupfervitriollösung erzeugt in der Fleischsäurelösung keine Trübung. Am andern Tag haben sich darin allerdings ganz spärliche Flocken abgesetzt. Das Millon'sche Reagens erzeugte in der mit Essigsäure versetzten Lösung einen geringen flockigen Niederschlag, der beim Kochen in den Schaum mitaufstieg und sich nur schwach chamois färbte.

Das Filtrat von diesem Carniferrin wurde mit Schwefelammonium vom Eisen befreit, dann filtrirt, gekocht und stark eingeengt. Nach dem Kochen mit Thierkohle stellt es eine hellgelbe Lösung dar, in der keine Spur von Biuretreaction zu erkennen ist; schwefelsaures Ammoniak erzeugt darin keine Fällung.

Von dem von dieser Fleischsäure abfiltrirten Alkohol ist zu bemerken, dass er einen stark sauren Syrup hinterlässt, in dem

---

1) Obgleich Siegfried seine nicht misszuverstehende Angabe über krystallinische Fleischsäure in einer neueren Arbeit nicht ausdrücklich zurücknimmt, so scheint er doch das, was er früher dafür gehalten hatte, jetzt für Bernsteinsäure zu halten. Ber. d. deutschen chem. Ges. 1895 S. 515.

aber keine Schwefelsäure nachweisbar ist. Heisser Alkohol löst etwas daraus auf, beim Erkalten scheidet sich eine — auch nicht krystallinische — Trübung aus; wird aber nun Aether zugesetzt, so entsteht ein käsiger Niederschlag, der sich bald zusammenzieht und an der Wand als zähe honigartige Masse klebt. Merkwürdiger Weise scheint neuer kochender Alkohol diesen Niederschlag nicht wieder zu lösen. Vielleicht war an der ersten Lösung das in dem Syrup enthaltene Wasser schuld? Der Syrup gibt die Biuretreaction; er kann also unter Umständen wohl — wie auch Siegfried angibt — noch Fleischsäure enthalten.[1]

Nachdem ich bei dieser letzten Darstellung mit dem Eisen aus dem Fleischextracte alles ausgefällt hatte, was die Biuretreaction gibt, musste ich annehmen, Siegfried's Körper in der That dargestellt zu haben. Der Eisenniederschlag ist wohl, was ja Siegfried selbst zugab, mehr oder weniger schwankend, ich dachte auch daran, dass sich bald phosphorfleischsaures, bald fleischsaures Eisen oder ein Gemisch von beiden ausscheiden könnte und glaubte gerade wegen der Verschiedenheit des Niederschlages auf die von mir nicht nachweisbare feste Bindung des Eisens in Siegfried's Präparaten weniger Gewicht legen zu sollen.

Was den chemischen Charakter betrifft, so glaubte ich mich berechtigt, der Fleischsäure einen anderen Platz anzuweisen:

Die Biuretreaction charakterisirte das Präparat wohl als einen eiweissartigen Körper, ich konnte die Fleischsäure aber nicht für ein Pepton erklären, da sie wegen ihrer vollständigen Fällbarkeit mit schwefelsaurem Ammoniak dies eben nicht zuliess, dagegen durfte man sie als eine Albumose auffassen und unter diesen stände sie der Deuteroalbumose am nächsten. Was die saure Reaction betrifft, so will ich hier nur erwähnen, dass ein mir im hiesigen Laboratorium zur Verfügung stehendes sehr reines Präparat von Deuteroalbumose in Wasser gelöst, ebenfalls intensiv saure Reaction zeigt.

Wenn mich die Verschiedenheiten, die sich bei der Darstellung der Fleischsäure gegenüber den Siegfried'schen An-

---

1) Vgl. oben S. 287.

gaben herausstellten, noch immer zweifeln liessen, ob ich auch wirklich seinen Körper in Händen hatte, wurden meine Beobachtungen an einem Präparate bestätigt, das von anderer Hand stammte. Von den Farbwerken Höchst wurde nämlich dem hiesigen Laboratorium ein Präparat nach Siegfried dargestellter Fleischsäure zugesandt, das dieselben Eigenschaften zeigte wie die meinigen. Es ist ein gelbliches, sehr leicht in Wasser zu einer saueren Lösung lösliches Pulver. Die Lösung gibt sehr gute Biuretreaction; der Körper wird aber auch durch schwefelsaures Ammoniak so vollständig gefällt, dass im Filtrate sich keine Spur von Biuretreaction zeigt. Salpetersäure allein gibt nichts, nach Kochsalzzusatz eine schwache Trübung, die beim Erwärmen verschwindet, beim Erkalten wiederkehrt. Steinsalz und Steinsalz plus Essigsäure geben nur geringe Ausscheidungen; das Filtrat davon zeigt noch gute Biuretreaction. Das Millon-sche Reagens gibt in der mit Essigsäure angesäuerten Lösung kaum eine Trübung, beim Kochen auch nach dem Zusatz von Nitrit nur geringe chamois Flocken.

Man wird mir zugeben müssen, dass eine sorgfältige Befolgung der Vorschriften Siegfried's, eine mehrfache Wiederholung des Verfahrens und die Bestätigung meiner Resultate durch ein von anderer Hand dargestelltes Präparat mich zu dem Schlusse bringen mussten, dass Siegfried in einigen Puncten geirrt habe, wenn auch dadurch seine schönen Untersuchungen kaum beeinträchtigt worden wären. Die neuesten Untersuchungen von Siegfried lassen aber die Möglichkeit offen, unsere Differenzen zu heben. Der Fehler, der begangen wurde, liegt einestheils auf meiner Seite: das von mir dargestellte Präparat enthält — wie übrigens das Höchster auch — noch Phosphor; dies habe ich zu spät geprüft, hatte es aber unterlassen, irregeleitet durch die bestimmte Angabe Siegfried's, dass aus dem Carniferrin der Phosphor durch heisses Barytwasser vollständig als Baryumphosphat abspaltbar sei.[1]) Dieser Angabe widerspricht aber nun

1) Ueber Fleischsäure S. 402. An dieser Stelle macht Siegfried keine genaueren Angaben über die Temperatur; bei der Besprechung der Darstellung der Fleischsäure gab er sie aber zu 50° C. an. Ebenda S. 406.

Siegfried's neuere[1]), dass bei Abspaltung des Eisens aus Carniferrin mit Barythydrat bei 50° C. zum Theil unzersetzte Phosphorfleischsäure entsteht, und von dieser gibt Siegfried ebenda an, dass sie durch Ammonsulfat gefällt wird. Mein Präparat könnte dann wohl nicht Fleischsäure, sondern Phosphorfleischsäure gewesen sein; indessen steht dieser Erklärung doch noch der Umstand gegenüber, dass nach Siegfried bei der von ihm angegebenen Behandlungsweise wohl ein Gemisch der beiden Körper resultiren kann, dass es ihm aber bis heute nicht gelungen ist, eine Entfernung des Eisens ohne völlige Vermeidung der Abspaltung von Phosphorsäure zu bewerkstelligen.[2])

Da die Fleischsäure im Fleischextrakte jedenfalls nicht präformirt ist, kann ich auch Kemmerich gegenüber meine Resultate aufrecht erhalten; ein Pepton ist eben im Fleischextrakte nicht vorhanden und die Phosphorfleischsäure wird durch Ammonsulfat ausgesalzen. Nun war es aber von Interesse, die von mir im Fleischextrakte durch Ammonsulfat getrennten Substanzen auf ihr Verhalten gegen Eisenchlorid zu prüfen, nachdem sie von dem Salze wieder befreit waren. Hier war nun merkwürdig, dass weder in der Lösung des einen, noch des andern Antheils durch Eisenchlorid ein Niederschlag erzeugt werden konnte; wurde aber das Aussalzbare mit der gleichen Menge concentrirter Kochsalzlösung versetzt, so erzeugte Eisenchlorid — allerdings schon in der Kälte — einen dickflockigen Niederschlag, der sich beim Erhitzen mehr zusammenballte. Das Nichtaussalzbare, in der gleichen Weise behandelt, gibt in der Kälte gar nichts, beim Erhitzen nur einen ganz geringen flockigen Niederschlag.

Nach Siegfried's Untersuchungen, denen ich in dieser Beziehung beitreten muss, existirte im Extrakte von Muskeln ein uncoagulirbarer, aber durch Ammonsulfat aussalzbarer, nucleoalbuminartiger Eiweisskörper. Diese Thatsache ist aber sehr auffallend und steht mit den bekannten Untersuchungen über Muskeleiweisskörper in Widerspruch. Je mehr sich die Methoden

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 21 S. 366.
2) a. a. O. S. 364.

über den Nachweis von Albumosen und Peptonen vervollkommnet haben, desto mehr hat man erkannt, dass solche Körper — und die Phosphorfleischsäure müsste sich ja auch darunter befinden — im Blute und in den Geweben fehlen! Man lese darüber namentlich die Arbeiten Neumeister's[1]) nach, in denen sich auch eine reiche Literatur findet. Auffallend ist die Thatsache auch deshalb, weil, wie aus den gleichen Arbeiten zu ersehen ist, man zu der Ansicht gelangt ist, dass sich die Verdauungsproducte schon im Darmepithel wieder zu Eiweiss regeneriren.

Dies legt die Frage nahe, ob bei der Extraktbereitung sich vielleicht etwas bilde, was im frischen Muskel nicht vorhanden ist? Wenn auch Halliburton[2]) im Muskel eine Proteose nachweisen zu können glaubte, so hat doch ein Schüler von ihm, Whitfield[3]), mit verbesserten Methoden diese Ansicht als irrig bezeichnen müssen. Der gleiche Forscher konnte auch keine Nucleoalbumine im Muskel finden. Diesen Angaben stehen aber wieder die Siegfried's[4]) gegenüber, der aus frischen Muskeln Fleischsäure dargestellt hat, die in Muskeln, die gearbeitet hatten, eine bedeutende Abnahme zeigte. Ich habe begonnen, über uncoagulirbare Eiweisskörper im Muskel selbst weitere Untersuchungen anzustellen und die Extrakte frischer Muskeln mit solchen, die längere Zeit unter Thymolzusatz bei 40 ° C. digerirt waren, zu vergleichen. In letzterer Hinsicht habe ich bis jetzt keinen Unterschied constatiren können, auf der andern Seite aber bei frischen Muskeln Verhältnisse gefunden, die einer eingehenderen Untersuchung bedürfen. Bei Rindfleisch, sogar nicht einmal ganz frischem, sondern wie es eben vom Schlächter kommt, gelingt es bei sehr vorsichtigem Arbeiten Extrakte zu bekommen, die selbst nach dem Eindampfen und Wiederlösen in wenig Wasser, überhaupt nur noch Spuren von Eiweissreactionen geben, die eben auf jene geringen Mengen von Eiweisskörpern zu beziehen

1) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 6 S. 272 u. Bd. 9 S. 309 und Sitzungsber. d. physikal. med. Ges. zu Würzburg 1889.

2) Journ. of Physiol. vol. 8 p. 197.

3) Ebenda vol. 16 p. 487.

4) Ber. d deutschen chem. Ges. Bd. 28 S. 518 und Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 21 S. 376.

sind, die beim Coaguliren in der Hitze entstehen oder gelöst bleiben. Diese löslichen Spuren findet man auch noch in Extrakten von Fleisch, das Monate lang unter Alkohol gestanden hatte, sie können aber, wie gesagt, so gering sein, dass sie den hohen Procentzahlen der Phosphorfleischsäure unmöglich entsprechen können.

Die gleichen Erfahrungen habe ich bei Extrakten aus frischen Kaninchenmuskeln gemacht, hier aber bisweilen, unter Umständen, zu deren Feststellung mir leider die Erfahrung noch nicht ausreicht, in nicht unbeträchtlicher Menge einen in der Hitze nicht coagulablen Eiweisskörper gefunden, der ein sehr eigenthümliches Verhalten zeigte.

Frisches Kaninchenfleisch wurde nämlich bei 65° C extrahirt und das Extrakt nach Neutralisation in der Hitze auscoagulirt. In dem Filtrat erzeugte Salpetersäure eine Fällung, die in der Hitze zum Theil gelöst wurde. Wurde heiss filtrirt und dann abkühlen gelassen, so wurde die Flüssigkeit trüb und diese Trübung löste sich nun beim Erwärmen vollkommen klar, um beim Abkühlen wiederzukehren. Wurde zu dem Filtrate von Hitzecoagulum eine nicht unbeträchtliche Menge verdünnter Essigsäure zugesetzt, so schied sich ein starker Niederschlag aus, der in einem grösseren Ueberschusse von Essigsäure wieder löslich war. Dieser Niederschlag konnte gewaschen werden ohne sich zu lösen; in verdünnter Natronlauge löste er sich langsam aber vollständig. Man hatte es hier aber nicht mit einer Natronalbuminatlösung zu thun; denn beim Neutralisiren oder schwachen Ansäuern dieser alkalischen Lösung fiel nichts aus; erst bei weiterem Zusatz von Essigsäure entstand wieder ein Niederschlag, der sich in einem grösseren Ueberschusse wieder löste. War soviel Essigsäure zur alkalischen Lösung gesetzt, dass diese schon deutlich sauer reagirte ohne dass schon ein Niederschlag entstanden war, so erzeugte Ferrocyankalium eine starke Fällung. Ebenso wurde der Körper aus dieser sauern Lösung durch schwefelsaures Ammoniak ausgesalzen. Das Ausgesalzene war in Wasser, respective verdünnter Ammonsulfatlösung, da der Niederschlag mit noch anhaftendem Salze von Filter genommen war, voll-

ständig löslich. Diese Lösung blieb beim Kochen ganz klar; in der Kälte erzeugte Salpetersäure einen Niederschlag, der sich Anfangs wieder löste, beim Zusatze von mehr Salpetersäure jedoch bestehen blieb, sich nun aber beim Erwärmen löste, um beim Erkalten wiederzukehren.

Der getrocknete und längere Zeit als Präparat aufbewahrte Niederschlag dieses Körpers war noch in verdünnter Natronlauge (0,25%) in der Wärme löslich. Diese Lösung wurde weder beim genauen Neutralisiren, noch bei ganz schwachem Ansäuern gefällt und blieb auch beim Kochen klar. Zu dieser, auch nach dem Kochen noch saueren Lösung konnte in der Wärme noch etwas mehr verdünnte Essigsäure zugesetzt werden, ohne dass sich dieselbe trübte; wurde nun aber abgekühlt, so entstand ein Niederschlag, der sich bei erneutem Erwärmen wieder löste und beim Erkalten wiederkehrte. Der Körper hinterlässt auf Platinblech verbrannt, kaum etwas Asche; er gibt eine sehr gute Millon'sche, dagegen nur schwache Xanthoproteïnsäure-Reaction.

Dieser Körper erinnert wohl am meisten an die von Kühne beschriebene Acroalbumose[1]), nur wurde von dem Essigsäureniederschlage kaum etwas in 15proc. Salmiaklösung aufgenommen; da es aber nach Kühne verschiedene Acroalbumosen gibt, die zum Theil der Dysalbumose analog zu sein scheinen, ist die Auffassung des Körpers als solche wohl nicht von der Hand zu weisen.

Ueberblickt man die über uncoagulirbare Eiweissstoffe in den Muskeln gemachten früheren Angaben und meine eigenen Resultate, so muss man gestehen, dass man hier vor einer Reihe von Widersprüchen steht, die erst durch weitere eingehende Untersuchungen gelöst werden können.

1) Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 12 S. 231.

Ueber Reflexe bei den Seeigeln.

Von

J. v. Uexküll.

(Aus dem physiologischen Institut der zoologischen Station zu Neapel.)

(Mit 5 Abbild. im Text, z. Th. nach Hamann.)

Schwann's grosse Entdeckung, dass in allen organischen Körpern die Zelle als Elementar-Baustein nachweisbar ist, hat immer von neuem die Biologen dazu angeregt, nach elementaren Lebenserscheinungen zu forschen, aus denen sich, analog dem Aufbau des Körpers aus Zellen, die gesammten Lebenserscheinungen herleiten liessen. Aus diesem Grunde hat sich die Biologie mit Vorliebe dem Studium der freilebenden Einzelligen gewidmet, bei denen sie am ehesten auf solche elementare Lebenserscheinungen zu stossen hoffte. Diese Studien haben denn auch hoch interessante Thatsachen zu Tage gefördert, wie den Chemotropismus, Galvanotropismus, Heliotropismus etc., die sich sehr allgemein bei den Einzelligen nachweisen liessen und in denen man die gesuchten biologischen Elementarphänomene zu erkennen glaubte. Auch sind bereits von dieser Ansicht ausgehend Versuche gemacht worden, andere Lebensvorgänge, wie die Contraction des Muskels, zu erklären. Dabei lebt eine Anzahl von Biologen des Glaubens, dass diese Elementarerscheinungen überhaupt nicht weiter analysirt werden können, sondern auf gleiche Stufe zu setzen sind wie der Magnetismus, die Elektricität oder andere physicalische Phänomene. (Drisch.)

Wesentlich andere Ziele verfolgt die Physiologie; ihr Streben ist unverrückbar darauf gerichtet, die Lebenserscheinungen auf physikalische und chemische Gesetze zurückzuführen. Sie kann daher die biologischen Elementarphänomene als solche nicht anerkennen, sondern in ihnen nur die letzten Erkenntnisse sehen, die momentan nicht weiter analysirt werden können. Zugleich wird ein berechtigtes Misstrauen am Platze sein gegenüber dem Object, an dem man die biologischen Elementarerscheinungen gefunden hat, denn so wenig man sich einen Organismus aus lauter freilebenden Einzelzellen aufgebaut denken kann, ebensowenig wird man die Reactionen der freilebenden Zelle als Lebensäusserung der Zelle überhaupt anerkennen wollen. Die freilebende Einzelzelle kann doch auch als ganzes Thier aufgefasst werden, das auf die Reize der Aussenwelt mit Reflexen antwortet, die genau so analysirt werden müssen wie die Reflexe mehrzelliger Thiere. Zu einer solchen physiologischen Analyse sind aber zunächst die Einzelligen das ungeeignetste Object, weil alle Functionen an einen allzukleinen Körper gebunden sind, dessen anatomische Zergliederung allein fast unüberwindliche Schwierigkeiten bietet. Trotz dieser Schwierigkeit ist auch hier durch die grundlegenden Arbeiten Kühne's über Protoplasmareizung die Basis geschaffen worden, von der aus eine erspriessliche physiologische Forschung möglich wurde.

Es werden aber die mehrzelligen Thiere, in denen eine grössere Anzahl von Zellen einer einzigen Lebensfunction dienen, und die sich demgemäss auch anatomisch umgestaltet haben, vom physiologischen Standpunkt der Analyse zugänglicher erscheinen als die freilebenden Einzelligen. Dieses ist denn auch der Weg gewesen, auf dem sich die Physiologie der höheren Thiere bewegt. Sie befasst sich mit Phänomenen, die einer ganzen Gruppe von Zellen gemeinschaftlich sind, wie die Contraction der Muskelzellen, und sucht diese Erscheinung physikalisch und chemisch zu erklären.

Diese Phänomene, durch welche anatomisch wohl differencirte Zellenformen physiologisch definirt werden, erlaube ich mir als Grundphänomene den Elementarphänomenen gegenüber-

zustellen, die man als Lebensäusserungen der Zelle schlechthin verstehen wolle.

Sehr schwierig gestaltet sich die Aufgabe, die Grundphänomene der Ganglienzellen aufzudecken, die sich schon bei den niedersten Thieren je nach ihren Obliegenheiten verschieden differencirt haben. Die Hauptschwierigkeit liegt darin, dass bei der mangelhaften Auskunft, die uns die directe Beobachtung der elektrischen Vorgänge liefert, wir auf die mühsame Zergliederung der Reflexe angewiesen sind, um uns über die Aufgaben der einzelnen Arten von Ganglienzellen klar zu werden. Die höheren Thiere sind hierzu sehr ungeeignete Objecte, weil die höhere Complicirung der Nervencentren, deren Mechanismus noch vollkommen dunkel ist, uns daran hindert zu erkennen, welche Function wir der Einzelzelle zuzuschreiben haben. Trotzdem kennen wir schon eine Anzahl von Erscheinungen, wie Verzögerung der Erregungsleitung, Reflexhemmung oder Dauererregung, in denen wir Grundphänomene der Ganglienzellen zu erkennen glauben, ohne jedoch die anatomischen Unterschiede, die uns gleichfalls bekannt sind, mit diesen physiologischen Unterschieden in Zusammenhang bringen zu können.

Man wird es bei dieser Sachlage sehr willkommen heissen dürfen, dass es Thiere giebt mit hochdifferencirten Sinnen und Bewegungsorganen, deren Nervensystem noch die einfachste Anordnung zeigt. Hier dürfen wir hoffen, bei der Analyse der Reflexe, nach Ausscheidung jenes Theiles der Erscheinungen, die dem Sinnesorgan und dem Bewegungsorgan angehören, einen klarumschriebenen Rest zu erhalten, der, wenn er durch keine denkbare Verknüpfung der nervösen Bahnen aufgelöst werden kann, nothwendig als Grundphänomen der Ganglienzellen angesprochen werden muss. Wenn wir dabei auf ein Phänomen stossen, das uns erlaubt, einen Theil der chemotropischen Erscheinungen auf eine allgemeinere Formel zurückzuführen, so wird der gegen dieselben als Elementarphänomen ausgesprochene Zweifel eine neue Stütze finden.

Thiere, die diese angegebenen Eigenschaften in hohem Maasse besitzen, sind die Seeigel. Wir rechnen die Seeigel,

wie die ganze Klasse der fünfstrahligen Thiere, zu den Wirbellosen.

Häufig werden nun die Wirbelthiere als Thiere mit innerem Skelett den Wirbellosen als Thiere mit äusserem oder ohne Skelett gegenüber gestellt. Und es ist, wie eine leichte Ueberlegung zeigt, damit ein durchgreifender Unterschied gekennzeichnet, der für die gesammte Organisation von dem grössten Einfluss ist. An einem Beispiel lässt sich das am besten erläutern. Ein Kugelgelenk ist bei einer Organisation, die den Ansatz der Muskeln an die Innenseite der Gerüstsubstanz verlegt, unmöglich. Die Aufgaben, die das Kugelgelenk spielend löst, nämlich einem Gliede die Bewegungen in allen Sectoren einer Halbkugel des Raumes zu ermöglichen, muss bei den Extremitäten der Wirbellosen durch Anlage zahlreicher Gelenke in verschiedenen Ebenen erfüllt werden. Am Körper selbst, wo das Gelenk keine Last zu tragen hat, wird zu demselben Zweck das Princip der ineinander gesteckten Ringe angewandt, z. B. am Abdomen der Insecten. Wir werden demnach erwarten dürfen, dass bei den Wirbellosen das Kugelgelenk nicht vorkommt, und doch treffen wir es bei den Stacheln der Seeigel wieder an und zwar in seiner allervollkommensten Gestalt.

Die Seeigel sind, so paradox es klingen mag, zu den Thieren mit innerem Skelett zu rechnen. Zwar umschliesst die dem Thiere seine Gestalt gebende, einer unten abgeflachten Kugel gleichende Kalkschale sämmtliche Eingeweide, denen gegenüber sie als äusseres Skelett zu gelten hat, aber die grosse Masse der Muskulatur hat ihren Angriffspunkt auf der Aussenseite dieser Kalkschale und geht von ihr auf die Aussenseite der Kalkstacheln über. Der Muskulatur gegenüber, und das ist das Ausschlaggebende, hat demnach die Kalkschale als inneres Skelett zu gelten, und die für diese Anordnung charakteristischen Gelenkverbindnngen treten hier selbständig wieder auf.

Reihenweise stehen auf der Kalkschale kugelige Warzen, auf denen die vertieften Basen der Stacheln eingelenkt sind. Hier bewegt sich, im Gegensatz zu den Wirbelthieren, die Pfanne auf der Kugel und nicht, wie uns geläufig, die Kugel in der

Pfanne. Sonst sind die Verhältnisse sich sehr ähnlich: eine Bindegewebskapsel umschliesst das Gelenk, die ihrerseits von einer gleichmässigen Muskellage umgeben wird.

Auf der Unterseite zeigt die Kalkschale eine grössere Oeffnung, die von der Mundhaut überspannt wird. An der Innenseite der Mundhaut befindet sich einer der vollkommensten Kauapparate, die wir in der ganzen Thierreihe kennen: die Laterne des Aristoteles, deren Bewegung ich in einer soeben erschienenen Arbeit[1]) analysirt habe. Die übrigen Verhältnisse erlaube ich mir in ihren allgemeinen Zügen in's Gedächtniss zurückzurufen.

Der Darm durchzieht in mehrfachen Windungen die Leibeshöhle, um sich dem Munde gegenüber am Apicalpole zu öffnen. Fünf Geschlechtsdrüsen entsenden je einen Kanal, die im Kreise um den After münden. Das Wassergefässsystem beginnt mit der siebartigen Madreporenplatte, von ihr aus zieht der zarte Sternkanal, dem das drüsenartige Axialorgan anliegt, nach abwärts zum Wassergefässring, der den Oesophagus umgiebt. Aus ihm entspringen die fünf Wasserkanäle, die aussen um die Laterne herumgehen und dann an die Innenseite der Kalkschale treten, von wo sie bis nahe zum Apicalpole führen, um in den meisten Fällen dort blind zu endigen. Paarweise treten Seitenkanäle aus jedem Wasserkanal aus, an die sich die Ampullen anschliessen, um dann durch ein Porus an die Aussenseite des Thieres zu treten und hier die Saugfüsschen zu bilden, das wesentliche Locomotionsorgan der meisten Echiniden.

Hier interessirt uns vor allem das Nervensystem, das seiner ganzen Anlage nach sich so erheblich von den meisten Thieren unterscheidet, dass wir erwarten dürfen, ganz eigenartige physiologische Verhältnisse anzutreffen. Wir theilen am rationellsten das Nervensystem in drei Unterabtheilungen: 1. das Hautnervensystem, 2. das Radialnervensystem mit dem Nervenring und 3. das Eingeweidenervensystem.

---

1) Uexküll, Ueber die Function der Poli'schen Blasen am Kauapparat der regulären Seeigel. Mitth. d. zool. Stat. Neapel, Bd. 7 S. 96.

Das Hautnervensystem überzieht als engmaschiges, unter der Oberhaut gelegenes Netz das ganze Thier und entsendet Nerven zu den Pedicellarien und Stacheln und tritt ausserdem durch die Poren der Saugfüsschen mit dem Radialnervensystem in Verbindung. Ganglienzellen liegen überall in den Nerven eingestreut und treten bis in die Muskeln hinein; nirgends eine Spur einer Trennung beider nervösen Elemente, die Anlass zur Annahme besonderer Centren bieten könnte, denen wir eine gewisse Herrschaft über das übrige System zutrauen dürften. In voller Uebereinstimmung hiermit lehrt uns das physiologische Experiment, dass jedes einzelne Bewegungsorgan auf der Körperoberfläche zu einem in sich geschlossenen Reflexmechanismus gehört, der auch isolirt seine volle Functionsfähigkeit behält und nur insoweit mit den übrigen gleichgebildeten Organen in Zusammenhang steht, als Reize über gewisse grössere Hautpartien geleitet werden und ein Reiz mehrere Organe in Bewegung versetzen kann.

Der allerunabhängigste Reflexmechanismus .steckt in den Zangen der tridactylen Pedicellarien. Er ist bereits von Romanes und Ewart in seinen Grundzügen richtig beschrieben worden. Im Grunde des inneren Randes jedes Zangengliedes befindet sich ein auch dem blossen Auge sichtbarer weisser Fleck, das Sinnesorgan für den Druck. Die leiseste Berührung, die auf den übrigen Partieen der Zange keinen Erfolg hat, löst hierauf applicirt ein energisches Zusammenfahren der Zangenglieder aus. Diese Bewegung ist die schnellste, deren der Seeigel überhaupt fähig ist: sie wird, wie wir durch Hamann[1]) wissen, von quergestreiften Muskeln ausgeführt. Die Latenzzeit ist ausserordentlich kurz, doch bin ich nicht dazu gekommen, sie zu messen. Die einzelnen Zangenglieder sind von einander unabhängig, denn auch nach Entfernung des einen Gliedes schlagen die beiden anderen noch wie normal zusammen. Nach dem Zuklappen bleibt die Zange einige Secunden geschlossen, um sich dann wieder langsamer zu öffnen. Diese Bewegung wird von den

1) Hamann, Beiträge zur Histologie der Echinodermen in Jen. Zeit. Naturw. Bd. 21, 1887.

viel zarteren Extensoren ausgeführt. Ob beim Aufklappen in der Norm ein Reflex ausgelöst wird, lässt sich nicht sagen. Dasselbe könnte auch rein passiv vor sich gehen, indem die Extensoren, die während des Zusammenklappens gedehnt wurden, nach Aufhören der Contraction der Adductoren wiederum ihre normale Länge annehmen und dadurch die Zangen wieder zurückführen.

Dagegen spricht, dass man beim ruhigen Thier so viele zusammengeklappte Zangen sieht, die erst bei Erregung des ganzen Thieres durch Stoss oder chemischen Reiz sich öffnen und lebhaft herumzupendeln beginnen, woran die Flexoren betheiligt sind. Wir ersehen daraus, dass eine Reizung der Körperoberfläche einen Einfluss auf die Stellung der Zangenglieder ausübt; wahrscheinlich werden die Extensoren hierdurch in dauernden Tonus versetzt, der während des Zusammenklappens überwunden wird, dann aber die Zangenglieder wieder zurückführt. Niemals wird hingegen ein Zusammenklappen der Zangen durch Reizung der Körperhaut vermittelt. Dieser Reflex ist ganz isolirt und selbständig und geht genau so vor sich, wenn der Stiel durchschnitten wird. Wir können daher das Centrum für diesen Reflex mit grosser Sicherheit in die Basisganglien der Zange verlegen.

Ich gebe hier eine combinirte schematische Darstellung einer gemmiformen Pedicellarie nach Hamann wieder. Bei den einfachen tridactylen Pedicellarien fehlt die Drüse und der obere Tasthügel, sonst sind die Verhältnisse die gleichen.

Im normalen Leben dienen die Pedicellarien dazu, um kleinere Gegenstände, die auf den Seeigel fallen anzufassen, nach unten zu ziehen und wieder loszulassen. So waltet denn, unterstützt durch die Flimmerbewegung der Oberhautzellen, auf dem Seeigel die peinlichste Sauberkeit.

Von Parasiten finden sich nur kleine weisse Copepoden vor, die wie Flöhe von Stachel zu Stachel springen. Ihnen können die Pedicellarien nichts anhaben, da dieselben so klein sind, dass sie selbst durch die geschlossenen Zangen, die an ihrer Basis etwas klaffen, durchschlüpfen können.

Man beobachtet leicht an einem aus seiner Ruhe gestörten Thiere, an dem alle Pedicellarien in lebhafter Bewegung sind, dass dieselben nicht blos Fremdkörper, sondern auch die nächsten Stacheln anpacken, ja dass zwei Pedicellarien sich gegenseitig fassen, um sich nach wenigen Secunden wieder loszulassen.

Ich bin geneigt, dieser Beobachtung mehr Gewicht beizulegen, als es auf den ersten Blick den Anschein haben mag. Sie beweist freilich nicht mehr als wir schon wissen — die

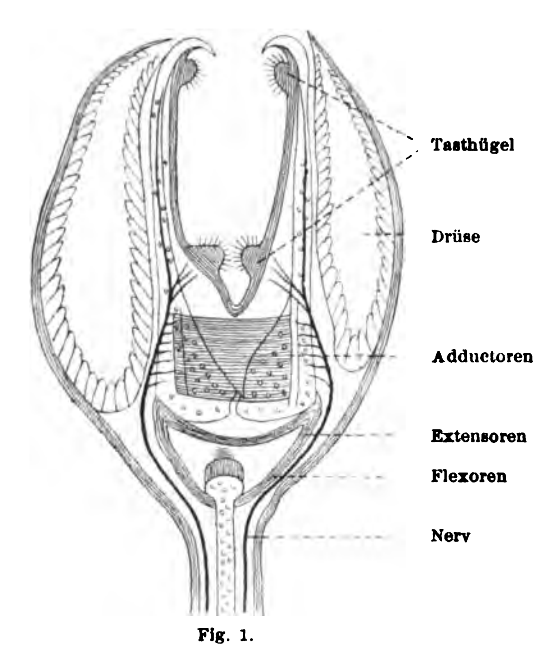


Fig. 1.

grosse Unabhängigkeit des Zangenreflexes von dem übrigen Thier. Aber gerade die Unabhängigkeit des Reflexes bei einem so wichtigen Organe, der mit fast mathematischer Sicherheit ausgelöst wird, mag ein Fremdkörper oder ein Theil des eigenen Thieres in Frage kommen, gibt uns Gelegenheit, gegen die immer weiter um sich greifende vitalistische Anschauungsweise Front zu machen. Der moderne psychologische Vitalismus müsste verlangen, dass ein geschlossener Organismus auch eine Psyche für sich hat, die sich von der Aussenwelt unterscheidet und in der That schien die Jensen'sche Entdeckung, dass gewisse

Protraten sich abgetrennten Stücken des eigenen Körpers gegenüber anders verhalten als gegenüber anderen Individuen der gleichen Art, dieser Auffassung Recht zu geben. Denn es schien danach eine mysteriöse Kraft zu existiren, die selbst die niedersten Thiere befähigte, sich von der Aussenwelt zu unterscheiden. Diese hypothetische Kraft existirt nach unserer Beobachtung bei den Seeigeln nicht. Die einzelnen Reflexe wissen nichts von einander. Damit ist meines Erachtens eine grosse Schwierigkeit aus dem Wege geräumt, die uns an der unbefangenen Betrachtung der Reflexe hinderte, als den nothwendigen Ablauf eines

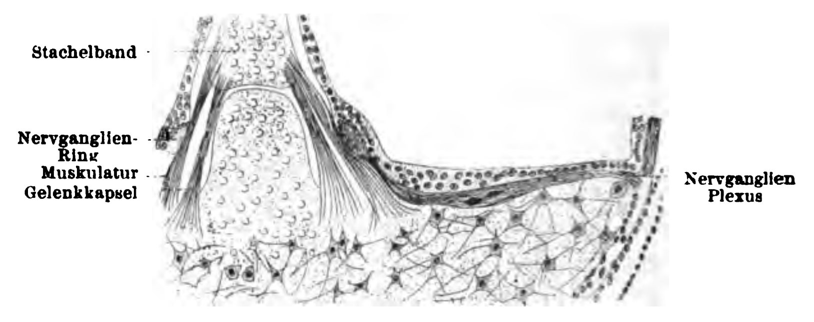


Fig. 2.

Vorganges, der durch nichts anderes bedingt ist, als durch die mechanischen Einrichtungen des Organismus.

Der Stachelreflex. — In gewisser Beziehung noch complicirter als der Reflex bei den Pedicellarien ist der Stachelreflex. Wohl war seit langem bekannt, dass die Stacheln der Seeigel auf mechanischen Reiz der Haut, sich nach der gereizten Stelle hinneigen. Jedoch war nicht beachtet worden, dass in der Norm die Stachelmuskulatur im Tonus ist und dass in Folge dessen jeder Reiz erst eine Erregungshemmung hervorrufen muss, bevor die Bewegung eintritt. Wenn man mit dem Finger einen Stachel des normalen Thieres zu bewegen versucht, so wird man gewahr, dass derselbe vollkommen unbeweglich ist und bei starkem Druck die Muskulatur durchreisst.

1) Ich will ausdrücklich darauf aufmerksam machen, dass dies nicht die Ansicht Jensens ist.

Setzt man dagegen durch Berühren der Haut den Stachel reflektorisch in Bewegung und prüft nun mit dem Finger, so zeigt sich, dass der Stachel in der Bewegungsrichtung ganz leicht beweglich geworden ist. Das kann nur so gedeutet werden, dass die Erregung einen normalen Tonus der Stachelmuskulatur aufgehoben hat, welcher die Stacheln für gewöhnlich in senkrechter Lage zur Unterlage festhält und dadurch dem ganzen Thiere das starrende Aussehen verleiht.

Leitet man Kohlensäure durchs Wasser oder lässt man den Seeigel genügend lange im eigenen Athemwasser, so senken sich alle Stacheln der Schwere nach herab und werden leicht beweglich. In diesem Stadium kann man noch die einzelnen Stacheln durch elektrische Reizung der Muskulatur zu Bewegungen veranlassen, während die Reflexe längst erloschen sind. Auch hier ist die Kohlensäure offenbar ein Gangliengift. Der angeführte Reflex des Hinneigens zu der gereizten Stelle hin ist nicht der einzige, dessen der Stachel fähig ist. Wendet man nämlich monopolare Reizung an mit ca. 4 Daniels im Kreise, so erhält man auf Stromschluss bei aufgelegter Anode ein Hinneigen der Stacheln zur Elektrode, bei aufgelegter Kathode hingegen ein Auseinanderfahren der Stacheln von der Elektrode fort.

In gleicher Weise kann man bei Reizung mit Ammoniak, das man mit einer Pipette ins Wasser bis nahe an das Thier führt, ein Hinneigen der Stacheln zum Reizort erzielen, während bei Anwendung von Essigsäure die Stacheln auseinander fahren.

Dies könnte auf die Vermuthung führen, dass hier eine specifische Wirkung vorliegt: dem ist aber nicht so, denn bei Anwendung von grösseren Mengen Ammoniak erhält man gleichfalls ein Auseinanderfahren der Stacheln.

Ausschlaggebend ist, dass ein leichtes Tetanisiren der Haut mit Inductionsströmen ebenso wirkt wie mechanischer Reiz, starke Ströme dagegen den entgegengesetzten Effekt geben.

Wir gewinnen dadurch den Gesichtspunkt, um alle ebenerwähnten Phänomene zu erklären. Schwache Reize rufen ganz allgemein ein Hinneigen der Stacheln hervor, während

starke Reize die entgegengesetzte Wirkung haben und ein Auseinanderfahren der Stacheln bedingen.

Die Kathodenreizung ist demnach als stärkerer Reiz aufzufassen als die Anodenreizung, wogegen sich nichts einwenden lässt, und Säuren sind als starke Reize sehr allgemein wirksam.

Die Seeigel bieten uns sogar Gelegenheit, die Wirkung mechanischer und chemischer Reizung gegen einander abzumessen. Setzt man dem Wasser, in dem sich am besten eine Arbacia pustulosa befindet, tropfenweise verdünnte Essigsäure zu, so erhält man bald ein Stadium, in dem in Folge allgemeiner Hautreizung alle Stacheln zu kreisen beginnen. Zu Beginn dieses Stadiums genügt eine leichte Erschütterung des ganzen Thieres, um alle Stacheln wieder in die normale Stellung zu bringen, in der sie einige Secunden verharren, um dann von neuem zu kreisen. Setzt man noch mehr Säure zu, so wirkt erst eine stärkere Erschütterung in gleicher Weise. Dann wird die Pause, in der die Stacheln in der normalen Stellung verharren, immer kürzer und schliesslich wirkt die mechanische Reizung gar nicht mehr.

Wir dürfen daraus schliessen, dass der mechanische Reiz, wo er nicht specifische Sinnesorgane trifft, wie bei den Pedicellarien, eine schwächere Wirkung ausübt als selbst sehr verdünnte Säuren, deren Concentrationsgrad man bestimmen könnte.

Ferner muss uns das analoge Verhalten der Stachelmuskulatur zu einem allgemeinen mechanischen Körperreiz auffallen, wie wir es bei den Extensoren der Pedicellarien angetroffen haben, beide werden durch einen solchen Reiz in dauernden Tonus versetzt. Dass der Normaltonus der Stachelmuskulatur durch einen Normalreiz angeregt wird, der von der Körperoberfläche stammt, halte ich für unwahrscheinlich, weil ja eine gewöhnliche Berührung der Haut gerade den entgegengesetzten Effect hat, nämlich Hemmung des Tonus, ich vermuthe eher, dass durch Erschütterung des ganzen Thieres die Ganglien direct gereizt werden, die den Normaltonus erzeugen und glaube die Ganglienzellen, die in der Stachelmuskulatur selbst ihren Sitz haben, als Tonusganglienzellen ansprechen zu dürfen. Auf diese

muss der Stoss besonders stark wirken, weil der Stachel hierbei im Gelenk auf- und abfliegt. Die Extensoren der Pedicellarien dagegen werden durch jeden Reiz, der die Hautoberfläche trifft, in Tonus versetzt.

Bei Centrostephanus ist der Normaltonus der Stachelmuskulatur nur aus der senkrechten Haltung der Stacheln zu erschliessen, da bei diesem empfindlichen Thier jede Berührung der Stacheln einen Reiz setzt, der auch auf die Nachbarstacheln wirkt und der Finger sie in Folge dessen stets leicht beweglich findet. Höchst eigenthümlich sind die kleinen rotirenden Stacheln auf dem Apicalfeld von Centrostephanus. Sie sind nicht, wie man angegeben hat, immer in Bewegung; wenn man ein Thier, das lange im Dunkeln gehalten wurde und in Folge dessen verblasst ist, vorsichtig in gedämpftes Tageslicht bringt, so sind die rotirenden Stacheln ganz still, die erste Beschattung bringt sie wieder in Bewegung und dann gelingt es kaum mehr, sie ruhend zu sehen, doch ist das Tempo ihrer Bewegung sehr wechselnd und steigt nach jedem Reiz enorm. Diese Erscheinung wird uns nicht mehr so räthselhaft vorkommen, nachdem wir erfahren haben, dass auch normale Stacheln durch einen allgemeinen Hautreiz in Rotation versetzt werden können.

Alle besprochenen Erscheinungen bleiben vollkommen erhalten, wenn man anstatt eines ganzen Thieres sich eines Schalenstückes bedient, das man, nach dem Vorschlag von Romanes und Ewart, auf der Innenseite mit Sandpapier ab reibt, um alle nervösen Elemente der Innenseite zu entfernen. (Abpinseln mit Schwefelsäure, wie es die beiden Autoren gleichfalls empfehlen, ist nicht anwendbar, weil die Schwefelsäure äusserst schnell bis an die Aussenseite vordringt, was man an der Röthung der Haut erkennen kann. Es verhält sich nämlich eine Seeigelschale ähnlich einem Stück Lacmus-Papier. Taucht man die Seeigelschale in Säure, so wird die Oberhaut roth, in alkalischen Flüssigkeiten dagegen schwarz.)

Romanes und Ewart haben ferner gezeigt, dass bei kreisförmiger Durchtrennung der Oberhaut mittelst eines Zirkels kein Reiz mehr auf die isolirte Hautstelle übergeht, somit auch nicht

den Umweg durch die Radialnerven nehmen kann. Eine Ausnahme bildet der Schattenreiz, für den das der normale Weg ist. Jeden Einfluss der Radialnerven auf die Stacheln wage ich jedoch nicht zu leugnen, da ich bei elektrischer Reizung derselben Stachelbewegung gesehen habe.

Das Radialnervensystem besteht aus den fünf sogenannten Radialnerven, die unter den Wassergefässkanälen verlaufen, um getrennt mit einer Endknospe zu enden, die durch einen Porus der Ocellarplatte an die Oberfläche tritt. Man nahm an, dass die Endknospen augenähnliche Organe darstellten, doch haben sich keine Beweise für diese Annahme beibringen lassen.

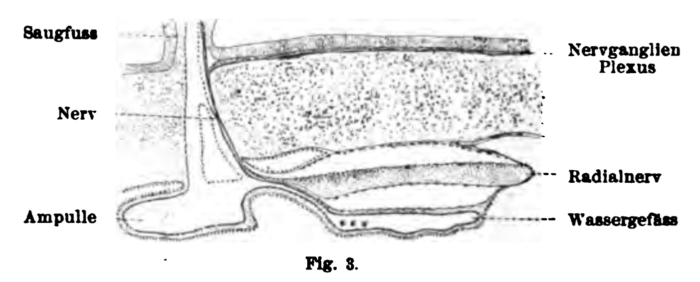


Fig. 3.

Die Radialnerven entsenden Seitenstämme, die mit den Saugfüsschen durch die Radialporen an die Oberfläche treten, um sich hier mit dem Hautnervensystem zu verbinden.

Am unteren Ende tritt jeder Radialnerv, nachdem er eine Strecke an der Innenseite der Mundmembran entlang gelaufen ist, durch einen bindegewebigen Kanal der Pyramidalmuskeln bis an den Oesophagus heran und verbindet sich unter Gabelung mit seinen Nachbarn. So entsteht der Nervenring. Vom Nervenring gehen fünf Nerven zum Oesophagus über, die so ziemlich Alles darstellen, was wir vom Eingeweidenervensystem wissen.

Das Radialnervensystem zeigt wie das Hautnervensystem eine innige Mischung von Nerven und Ganglienzellen, ohne besondere Centren zu bilden. Zwar hat Preyer für den Seestern fünf Centren im Nervenring angenommen, die die Herrschaft über das ganze Thier ausüben sollen und deren Function er mit dem Verhalten von fünf Jagdhunden vergleicht, die an

eine Leine angebunden sind. Doch glaube ich, dass dies hübsche Bild nicht sowohl den Thatsachen, die der Autor gefunden hat, seine Entstehung verdankt, als vielmehr der Schwierigkeit, uns ein Thier ganz ohne höhere Centren vorzustellen. Wir werden, wenn wir beim Seeigel auf dem Boden von Thatsachen bleiben wollen, von der Annahme irgend welchen Centrums im Nervensystem Abstand nehmen müssen.

Leon Fredericq [1]) hat einen Versuch angestellt, der damals blos die nervöse Natur der Radialnerven beweisen sollte, der aber zugleich, wenn er einwurfsfrei wäre, einer gewissen Herrschaft des Nervenringes über die Bewegungen des ganzen Thieres das Wort geredet hätte. Er durchschnitt mit einer spitzen Scheere die Mundhaut gerade an den Stellen, wo die Radialnerven auf ihr verlaufen, und behauptete, dass so operirte Thiere nicht mehr im Stande wären, sich umzukehren, wenn sie einmal auf dem Rücken liegen. Dem gegenüber geben Romanes und Ewart an, dass bei ihnen sich ca. 12 so operirter Thiere wieder umgedreht hätten. Ich selbst muss gegen diesen Versuch einwenden, dass auch normale Thiere sich öfter nicht mehr umdrehen, ohne dass man die Ursache dafür angeben könnte. Was mich bestimmte, diesen Versuch nicht weiter zu verfolgen, war die Ueberlegung, dass bei Durchtrennung der Radialnerven mit dem hypothetischen Centrum auch die nervöse Verbindung von einer Seite zur anderen ausgeschaltet wird, durch die, wenn nichts anderes, doch eine Gleichzeitigkeit der Actionen gewährleistet wird, deren Aufhebung an sich schon störend eingreifen muss.

Die weiteren Versuche von Romanes und Ewart über die Centrumfrage können nicht als physiologische Experimente gelten, da sie die Seeigel dabei aus dem Wasser nahmen und auf den Tisch setzten, was ihnen jede Möglichkeit nimmt, sich normal fortzubewegen und durch die dabei eintretenden abnormen Druckverhältnisse im Innern verderblich auf die übrigen Lebensfunctionen einwirken muss.

1) Leon Frédericq, Contribution à l'étude des Echinides. Arch. Zool Exp. 1876.

Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir die Radialnerven im Wesentlichen für das Nervensystem der Saugfüsse und den Nervenring mit den anstossenden Theilen der Radialnerven (soweit sie auf der Mundmembran verlaufen) für das Nervensystem der Laterne erklären, wobei die Reflexverbindung der Saugfüsse von einer Seite zur andern unberücksichtigt geblieben ist.

Die Saugfüsse bestehen aus einem musculösen Schlauch, der durch die Compression der Ampullen mit Wasser gefüllt und aufgetrieben wird. Ihr freies Ende bildet eine Saugplatte mit dicken Rändern. Wenn der Wasserdruck im Innern sinkt, zieht sich das Centrum der Platte zurück und bildet einen luftleeren Raum. Auf diese Weise haften die Saugfüsse mit grosser Kraft an der Unterlage fest. Besonders bei Arbacia pustulosa sind sie sehr kräftig und vollkommen entwickelt, so dass beim Abreissen des Thieres von der Unterlage eher die Saugfüsse selbst durchreissen, als dass die Saugplatte sich löst. Sehr ähnlich verhält sich auch Sphaerechinus granularis.

Der Reflex, der die Saugfüsse beherrscht, wird von der Körperhaut aus ausgelöst und zieht durch die Radialnerven hindurch. Da die Reflexe hier auf längere Strecken hinaus wirken, so kann man, was für Versuche ungleich bequemer ist, den Radialnerven selbst reizen.

Zur Reizung benutzte ich ein Metronom, das alle ganzen Secunden einen Strom von 4 Daniels mit eingeschaltetem Rheochord für ca. $^1/_{20}$ Secunde schloss. Die Wirkung des Stromes trat bei Reizung unter Wasser ein, wenn gleichzeitig deutliche Gasblasen an den Platinelektroden erschienen. Fredericq gibt an, dass man bei Reizung der Radialnerven mit starken Inductionsschlägen mit Sicherheit Zurückgehen der Saugfüsse erhalten könne. Dies konnte ich leicht bei Reizung mit constantem Strom bestätigen, ausserdem habe ich bei schwacher Reizung den umgekehrten Reflex, nämlich Ausstrecken der Saugfüsse erhalten, der bei gesteigerter Stromesintensität wieder in die entgegengesetzte Wirkung umschlug.

Ebenso wirkt mechanische Reizung. Reisst man ganz unvermittelt eine Arbacia oder einen Sphaerechinus von der Unter-

lage ab, so wird man verhältnissmässig wenig abgerissene Saugplatten bemerken. Erschüttert man jedoch vorher leicht das Thier mit einem Schlage und versucht es dann abzureissen, so lehrt uns schon die Kraft, die wir anwenden müssen, dass es viel fester haftet, auch finden sich zahlreiche abgerissene Saugplatten am Boden. Jetzt versuche man das Thier vor dem Abreissen mit kräftigen Schlägen zu erschüttern und man wird finden, dass die meisten Saugfüsse eingezogen sind.

Setzt man einen Tropfen Essigsäure in ein grosses Gefäss, in dem sich ein Sphaerechinus befindet, so wird man bemerken, dass die nächsten Saugfüsse eingezogen werden, dass dagegen die Saugfüsse der anderen Seite ausgestreckt werden, was ein Fortkriechen des ganzen Thieres zur Folge hat. Bei sehr allmählichem Zusatze von Kohlensäure oder beim Belassen des Thieres in seinem eigenen Athemwasser, wobei der Reiz niemals die starke Stufe erreicht, sterben die Thiere mit ausgestreckten Saugfüsschen, die schon lange vor dem Tode reactionsunfähig geworden waren.

Wir wenden uns jetzt den Reflexen der Laterne zu. Während die Stacheln auf einen schwachen Reiz hin sich dem Reizorte zuneigten, sehen wir bei Berührung der Aurikeln oder der Radialnerven beim Durchtritt durch dieselben (sowie längs ihres Verlaufes auf der Mundmembran) die Laterne sich von der Reizstelle wegneigen. Doch ist es im Grunde dasselbe Phänomen, denn die ausserhalb liegenden Zahnspitzen nähern sich dabei dem Reizorte. Auch hier finden wir, dass ein starker elektrischer Reiz die umgekehrte Wirkung ausübt, wie ein schwacher elektrischer oder mechanischer Reiz. Denn bei starker Reizung der genannten Partieen neigt sich die Laterne der Reizstelle zu und die Zähne entfernen sich. Dass wir es hier nicht mit Stromschleifen zu thun haben, ergibt sich daraus, dass die zunächst liegenden Auricularmuskeln direct gereizt den entgegengesetzten Effect hervorbringen und die Zähne heranziehen müssen.

Ich habe noch eine Stelle gefunden, von der aus sich eine charakteristische Laternenbewegung auslösen lässt. Fährt man

von oben kommend durch den Oesophagus mit einem Nadelknopf bis in die Gegend des Nervenringes und drückt gleichmässig nach allen Seiten hin, so erhält man eine aufwärts gerichtete Bewegung der Laterne. Diese ist, wie ich andern Orts nachgewiesen habe, eine Exspirationsbewegung. Auf diese folgt eine Inspirationsbewegung und noch eine Reihe von Athembewegungen, wenn das Thier sich vorher einige Zeit in Kohlensäurewasser befand und dann in frisches Wasser umgesetzt wurde. Ich nehme nun an, da die Athembewegungen in der Norm nicht rhythmisch sind, dass die Anhäufung der Kohlensäure im Binnenwasser des Athemraumes sich gerade an der Grenzscheide befindet, wo sie durch geringe Concentrationsänderungen von einem schwachen Reiz in einen starken umschlagen kann und umgekehrt. Während der Exspirationsstellung, wobei das meiste Wasser sich in den äusseren Kiemen befindet, steigt durch Abgabe der noch mit Kohlensäure geschwängerten Gewebe die Concentration der Kohlensäure bis über den Wendepunct und wirkt nun als starker Reiz, der eine Inspiration auslöst. Das in den Kiemen aufgefrischte Wasser füllt jetzt den Athemraum, die Kohlensäure wird stark verdünnt und wirkt nun als schwacher Reiz. Der schwache Reiz löst, wie wir sahen, eine Exspiration aus. Und so geht es fort, bis die Gewebe sich ihrer Kohlensäure entledigt haben.

Ich kann für diesen Erklärungsversuch natürlich keine Garantie übernehmen, weil ich in Folge der Schwierigkeiten den Beweis nicht erbracht habe, dass ein starker Reiz auf den Nervenring Inspiration bedingt, nach genauer Prüfung der einschlägigen Verhältnisse scheint mir jedoch dieses die einfachste Lösung des Athemproblems zu sein.

Zusammenfassung und Schluss.

Die Seeigel bilden, wie wir gesehen haben, einen eigenartigen Gegensatz zu den übrigen Thieren. Die einzelnen Organe, wie Pedicellarien, Stacheln und Saugfüsse, die sich mit allen Gliedmassen der Crustaceen und selbst der Insecten an technischer Ausbildung messen können, werden von einem Nerven-

system regiert, das auch nicht den geringsten Ansatz zu einer höheren Organisation mit Ueber- und Unterordnung der Centren zeigt. Eine gleichmässige Masse von Nerven und Ganglienzellen ist überall vertreten, wo Reflexe ausgelöst werden und jeder Reflex ist dem anderen gleichwerthig und von ihm unabhängig. Wir werden daher mit dem, was wir dem Nervensystem zutrauen wollen, äusserst sparsam sein müssen, um nicht Functionen vorauszusetzen, für die die anatomische Basis fehlt.

Eines aber können wir mit Sicherheit als Eigenschaft gewisser Ganglienzellen annehmen, das ist ihre Fähigkeit, die von einem schwachen Reiz ausgehende Erregung in andere Bahnen zu lenken, als die von einem starken Reiz ausgelöste Erregung. Da wir von derselben Körperstelle aus einmal die eine und ein andermal die entgegengesetzte Wirkung bei der Reizung erzielen und diese Umkehr der Wirkung nur von der Stärke des Reizes abhängig ist, so kann kein anderes Organ dafür verantwortlich gemacht werden als die in die Bahn eingeschaltete Ganglienzelle.

Wir könnten für jede Reizart eine Scala aufstellen und genau bestimmen, wo für diese speciell der Wendepunkt liegt, an dem die Umkehr der Wirkung eintritt. Dieser Wendepunkt würde für unser Gefühl sehr verschieden hoch liegen d. h. es würden z. B. die verdünnten Säuren, die auf unserer Haut noch keine Empfindung hervorrufen, bei den Seeigeln bereits die starke Form des Reflexes bedingen, während Schläge, die wir deutlich spüren, dort noch den schwachen Reflex verursachen.[1])

Die Höhe, auf der dieser Wendepunkt in der Scala liegt, ist im Wesentlichen abhängig von dem Vorhandensein eines specifischen Sinnesorgans für den betreffenden Reiz. Anatomisch und physiologisch ist nur das Sinnesorgan der Pedicellarien sichergestellt, doch müssen noch andere vorhanden sein.

Noch eines ist zu beachten, bei gleichen Aufnahmeorganen liegt der Wendepunkt für denselben Reiz verschieden hoch für

1) Ich möchte darauf hinweisen, dass auch Luchsinger in seinen zahlreichen Schriften über die Reflexe höherer Thiere zu ganz analogen Schlüssen gekommen ist.

verschiedene Erfolgsorgane. So antworten die Saugfüsse bereits mit der starken Form, dem Einziehen, während die Stacheln auf den gleichen mechanischen Reiz, an gleicher Stelle applicirt, noch mit der schwachen Form, dem Hinneigen zum Reizorte hin antworten. Dies garantirt uns andere Reflexganglien für die Stacheln und andere für die Saugfüsse, was anatomisch bereits durch die Lage entschieden war. Denn die Bewegung der Saugfüsse ist von der Existenz der Radialnerven abhängig, während die Reflexganglien für die Stacheln in der Oberhaut liegen.

Wir können aber noch weiter gehen und annehmen, dass diese Ganglien verschieden geschaltet sind, denn Alles spricht dafür, dass der Reflex der Saugfüsse, während er im Radialnerven verläuft, von der starken in die schwache Form umspringt, wogegen das für den Stachelreflex nicht nachgewiesen werden kann.

Ich lege, um das zu erläutern, zwei Schemata bei.

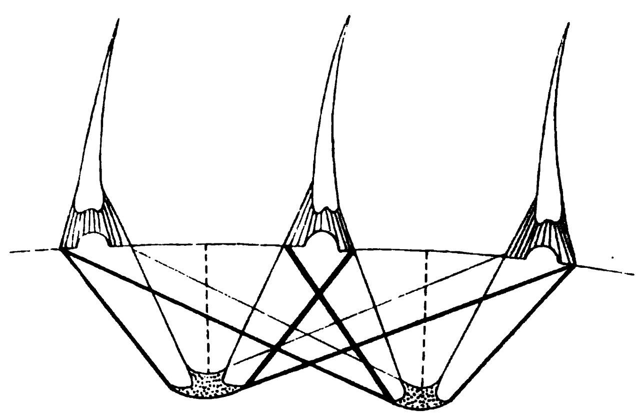


Fig. 4.
Schema der nervösen Verbindungen bei den Stacheln.
——— Nerven für die starke Form des Reflexes.
— — Nerven für die schwache Form des Reflexes.
- - - - - Sensibele Nerven.

Wir haben ausser dem eben besprochenen Phänomen der Umkehr der Reizwirkung noch eine Reihe bekannter Erscheinungen bei den Seeigeln angetroffen wie: Tonuserregung, Tonushemmung, Reizübertragung, die wir gleichfalls als Grundphänomene der Ganglienzellen (anderer Art) ansprechen dürfen.

Fragen wir weiter: sollen wir von dem Nervensystem der Echiniden noch etwas Weiteres verlangen? Ich glaube nicht. Für den Moment wage ich es nicht zu entscheiden, ob wir wirklich alle animalen Lebensäusserungen der Seeigel verstehen können, auf Grund der Annahme einer Republik von Reflexen, die von einem schwachen Reiz anders ausgelöst werden als von einem starken. Soviel darf man sagen, dass bei Existenz geeigneter Sinnesorgane durch obige Annahme bereits ein Fliehen vor Schädlichkeiten und eine Annäherung zu Nützlichem garantirt ist.

Jedenfalls sind wir noch niemals der Auflösung des gesammten animalen Lebensprocesses eines Thieres in die Grundphänomene der einzelnen Zellarten näher gewesen als hier.

Diese Art der Analyse ist meines Erachtens die Hauptaufgabe der speciellen Physiologie, erst wenn diese vollkommen durchgeführt sein wird und die Grundphänomene aller Zell-

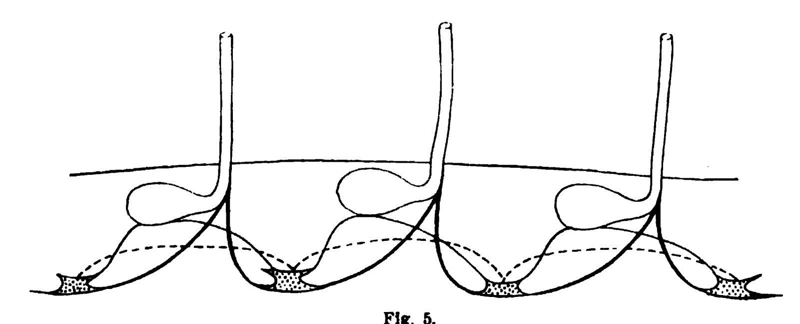


Fig. 5.

Schema der nervösen Verbindungen bei den Saugfüssen.

—— Nerven für die starke Form des Reflexes.
– – – Nerven für die schwache Form des Reflexes.
- - - - Nervöse Verbindung der Ganglienzellen untereinander.

arten von uns erkannt sind, dann wird die allgemeine vergleichende Physiologie erfolgreich eingreifen können. Ich weiss wohl, dass ich mit dieser Definition der speciellen Physiologie, als der Lehre vom Aufbau des Lebens eines Thieres aus den Lebenserscheinungen seiner einzelnen Zellarten und mit der Definition der allgemeinen vergleichenden Physiologie, als der Lehre von den Lebenserscheinungen der Zellarten aller Thiere,

auf den Widerstand der Biologen stossen muss, die die Elementarphänomene zur Grundlage jeder physiologischen Forschung machen wollen.

Es wird sich bei Entscheidung dieser Frage darum handeln, ob man in dem Umspringen des positiven in negativen Chemotropismus der Pilzsporen und in den beiden Reactionen der Amöben, dem Ausstrecken der Pseudopoden auf schwachen Reiz und dem kugligen Zusammengehen auf starken Reiz, analoge Erscheinungen zu der Reflexumkehr der Seeigel sehen will oder nicht.

Vergleichend sinnesphysiologische Untersuchungen.

II.

Der Schatten als Reiz für Centrostephanus longispinus.

Von

J. von Uexküll.

(Aus dem physiologischen Institut der zoologischen Station Neapel.)

(Mit 3 Tafeln und 1 Abbildung im Text.)

Willem[1]) und neuerdings Nagel[2]) haben in dankenswerther Weise die Literatur über das »Sehen« augenloser Thiere zusammengestellt.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass rasche Reactionen, sei es nun auf plötzliche Beleuchtung oder Beschattung bei augenlosen Thieren relativ selten sind, dass dagegen ein langsamer aber nachhaltiger Einfluss einer ständigen Lichtquelle auf die Bewegungsrichtung der Thiere sehr allgemein nachgewiesen werden kann.

Eine augenlose Muschel, Pholas dactylus, ist bereits von Raphael Dubois[3]) monographisch behandelt worden und ihre Reactionen zur Basis einer neuen Theorie des Sehens, auf die ich später eingehen werde, benutzt worden.

1) Willem, Sur les perceptions dermatoptiques (Resumé historique et critique) — Bulletin Scientifique de la France et de la Belgique 1891.

2) Nagel, Der Lichtsinn augenloser Thiere. Eine biologische Studie. Jena, Fischer 1896.

3) Raphaël Dubois, Anatomie et Physiologie comparée de la Pholade Dactyle. Annales de l'Université de Lyon 1892.

Unter den Seeigeln reagirt nach den Beobachtungen der Sarasin[1]) Diadema setosum sehr prompt auf Beschattung. Auch haben die beiden Autoren augenartige Flecken bei Diadema setosum nachgewiesen, die sie als Sehorgane ansprechen, ohne jedoch den physiologischen Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme erbracht zu haben. Ihre Beobachtungen sind daher von Cuénot[2]) angezweifelt worden, der nach den Sarasin'schen Abbildungen urtheilend, die Augen dieses indischen Seeigels für Drüsen zu halten geneigt ist.

Auch die Beobachtungen von Romanes und Ewart[3]) über den Einfluss der Beleuchtung auf Holoturien sind nicht ohne Widerspruch geblieben, weil der negative Befund der Versuche Frédericqs[4]), der auf die Ocellarplatten der Seeigel durch Linsen concentrirtes Licht fallen liess, grossen Eindruck gemacht hatte.

In seiner oben citirten Arbeit hat Nagel von neuem die Behauptung aufgestellt, dass die Seeigel durch das Licht beeinflusst werden.

Mir ist in diesem Frühjahr ein Seeigel in die Hände gefallen, der mit aller wünschenswerthen Deutlichkeit nicht allein in seiner Bewegungsrichtung durch das Licht beeinflusst wurde, sondern auch auf kurzdauernde Beschattung in charakteristischer Weise antwortete, indem er seine Stacheln der beschatteten Seite zuwandte. Centrostephanus longispinus zeigt bei jungen Exemplaren eine helle Färbung mit Ausnahme eines fünfstrahligen interradial gestellten Sternes auf der aboralen Seite; grosse Exemplare sind allseitig so dunkel, dass der Stern verschwindet. Seine langen Stacheln ermöglichen ihm ein wirkliches Laufen, sehr im Gegensatz zu den meisten anderen Echiniden, die sich nur

1) Sarasin, Die Augen und das Integument der Diadematiden. Ceylon I. 1887—88.

2) Cuénot, Études Morphologiques sur les Echinodermes. Archives de Biol. 1891.

3) Romanes und Ewart, Observations on the locomotor system of Echinodermata. Phil. Trans. London 1881.

4) Frédericq, Contribution à l'étude des Echinides. Archives Zool. exper. 1876.

mit Hülfe ihrer Saugfüsschen langsam vorwärts bewegen. Charakterisirt ist er ferner durch einen Kranz kleiner Stacheln mit violettem Knopf im Umkreis des Afters, die, sobald der Seeigel aus seiner Ruhe gestört wird, lebhaft zu rotiren anfangen. Sein Bau ist von Hamann[1]) gründlich untersucht worden, der jedoch keine Spur augenähnlicher Organe entdeckt hat und namentlich den Endknospen der Radialnerven auf den Ocellarplatten die Berechtigung abspricht als Augen zu gelten.

Der Fang von Centrostephanus ist in Neapel grossem Wechsel unterworfen. Während er in einzelnen Jahren relativ häufig ist, habe ich in diesem Frühjahr 3 Monate mit einem einzigen Exemplar arbeiten müssen. Erst zum Schluss gelang es den unausgesetzten Bemühungen Dr. Lobiancos mir noch zwei weitere Exemplare zu verschaffen, an denen ich die wichtigsten Erscheinungen bestätigen konnte.

Um das sich darbietende äusserst auffallende Phänomen der Stachelbewegung auf Beschattung der Analyse zugänglich zu machen, galt es eine graphische Methode auszuarbeiten, die das Thier in seinen Bewegungen auch nicht im allergeringsten behinderte, denn jede Art der Befestigung der Stacheln, sei es an einen Faden oder an einer Borste wirkt als dauernder Reiz und vereitelt alle Versuche. Die Photographie allein, die in den letzten Jahren als wissenschaftliche Methode immer mehr Boden gewonnen hat, versprach hier in ihrer einfachsten Form als Schattenschrift Erfolg. Professor Schönlein verdanke ich die Construction eines Apparates, der in seiner Einfachheit allen Bedürfnissen entsprach. Er bestand aus einem verschliessbaren Holzkasten, der die horizontal gestellte Trommel des Kymographions gerade umschloss. Auf der vorderen Seite befand sich ein verstellbarer Spalt mit Verschlussschieber. Die Trommel wurde im Dunkeln mit Eastmann-Papier überzogen, dann durch eine geeignete Schiebervorrichtung sammt ihrer Axe in den Kasten gethan und dieser verschlossen. Im Hellen wurde die aus dem Kasten allein hervorschauende Trommelaxe in die

1) Hamann, Anatomie und Histologie der Echiniden u. Spatangiden. Jen. Zeitschr. Naturw. 1887.

Lager des Kymographions eingepasst, und der Apparat war zum Versuch fertig.

Der Centrostephanus befand sich vor der Trommel in einem Seewasserbassin, dessen Vorder- und Rückseite aus Spiegelglas waren, während der Boden und die seitlichen Schmalseiten aus schwarzem Holz bestanden. Da Centrostephanus in diffusem Tageslicht immer die dunkelste Ecke aufsucht und seinen Analpol dem Lichte zukehrt, so gelang es leicht, ihn in die gewünschte Lage zu bringen, in der er mit Erfolg auch in dem vom Heliostaten' gelieferten Sonnenlicht festgehalten wurde, wenn ein ihn beschattender kleiner Gegenstand vor dem Bassin stand; was bei der hohen Erregbarkeit des Thieres den Reflex nicht beeinträchtigt. Die Stacheln dagegen müssen vom vollen Sonnenlicht getroffen werden, um ihren Schatten in möglichster Schärfe auf den Spalt zu werfen. Sie sind jedoch nicht lichtempfindlich wie die Körperhaut, die, wenn sie directem Sonnenlicht ausgesetzt wird, allgemeine aber ungeordnete Stachelbewegungen reflectorisch hervorruft.

Die Zeit wurde durch den Schatten eines elektrischen Signals aufgezeichnet, das von einer Uhr alle halben Secunden in Bewegung gesetzt wurde.

Der Beschattungsreiz wurde mittels eines schwarzen Cartons ausgelöst, der mit der Hand möglichst schnell von obenher zwischen das Thier und die Lichtquelle gebracht wurde und dort längere oder kürzere Zeit festgehalten wurde. Zur Controle wurde der Carton auch von der Seite aus vorgeschoben, wobei er dann absolut gleichzeitig das Thier und den Spalt verdunkelte.

Der Cartonschatten markirt sich als verticaler weisser Streif auf den Curventafeln, während Stachelschatten und Zeit weisse Horizontallinien entwerfen (siehe Taf. I. II).

Die Exactheit der Reizmarkirung und der steile Anstieg der Curven gestattete eine gute Bestimmung der Latenzzeit, deren Schwankungen sicher nicht auf Fehler in der Methode zu schieben sind.

Ich lasse nun die so gewonnenen Zahlen folgen, die an und für sich von Interesse sind, weil sie uns eine Vorstellung geben

von der Schnelligkeit, mit der der Reflexmechanismus dieser allen übrigen Thieren so ausserordentlich fern stehenden Thierklasse und zwar bei einer besonders hochstehenden Art, arbeiten kann. Das Hauptinteresse wird jedoch der Vergleich der Latenzzeiten bei Schattenreiz mit den Latenzzeiten bei mechanischem Reiz in Anspruch nehmen.

Latenzzeiten.

Tab. I (Schattenreiz, ganzes Thier)
0,67 Sec.
0,67 »
0,66 »

Tab. II (Schattenreiz, ganzes Thier)
0,72 Sec.
0,71 »
0,75 »
0,78 »

Tab. III (Schattenreiz, ganzes Thier)	
0,65 Sec.	0,68 Sec.
0,73 »	0,78 »
0,71 »	0,78 »
0,70 »	0,78 »
0,72 »	
0,70 »	

Tab. IV (Schattenreiz, ganzes Thier)	
0,69 Sec.	0,55 Sec.
0,59 »	0,54 »
	0,58 »

Tab. V (Schattenreiz, ganzes Thier)
0,60 Sec.
0,60 »
0,60 »

Tab. VI (Schattenreiz, ganzes Thier)
0,63 Sec.

Tab. VII (Schattenreiz, ganzes Thier)	
0,60 Sec.	0,78 Sec.
0,62 »	
0,77 »	
0,77 »	
0,77 »	

Tab. VIII (Schattenreiz, ganzes Thier)
0,75 Sec.
0,79 »
0,80 »
0,82 »

Tab. IX (Schattenreiz, ganzes Thier)
0,85 Sec.
0,66 »
0,69 »
0,79 »
0,78 »

Tab. X (Schattenreiz, ob. Schalenhälfte)		
0,51 Sec.	0,52 Sec.	0,50 Sec.
0,50 »	0,51 »	
0,51 »	0,51 »	
	0,51 »	

Tab. XI (Schattenreiz, ob. Schalenhälfte)	Tab. XII (Schattenreiz, ganzes Thier) (Carton seitlich eingeschoben)		
(0,47) Sec.			
0,50 »	0,60 Sec.	0,79 Sec.	0,54 Sec.
0,51 »	0,64 »		0,54 »
0,52 »			
0,52 »			

Man ersieht aus dem Controlversuch von Tab. XII, deren Zahlen mit den übrigen übereinstimmen, dass die Methode des Vorführens des Cartons von oben her genau genug war.

Im übrigen differiren die ganzen Tabellen unter einander in merklichem Grade. Da ich es aber versäumt habe, die Temperatur des Wassers, in dem sich der Seeigel befand, jedesmal zu messen, so kann ich hierüber keinen Aufschluss geben. Bemerkenswerth scheint mir nur, dass die kürzesten und gleichmässigsten Zeiten von den Versuchen herstammen, die an dem oberen Schalenstück allein vorgenommen wurden. Hierbei wurde die ganze Körperhaut gleichmässig beleuchtet, während bei einem unversehrten Exemplar, die Stacheln auf der dem Licht abgewandten Seite sich in ungünstigerer Lage befanden als die Stacheln der Vorderseite. In der That sehen wir innerhalb der einzelnen Tabellen Unterschiede, die ich gern einer Verzögerung durch Reizleitung zuschieben möchte, gestützt auf die nun folgenden Latenzzahlen bei mechanischer Reizung, bei denen die Verzögerung durch Leitung eine ganz hervorragende Rolle spielt. Der Einfluss der Beschattungsdauer tritt nur bei sehr kurzdauernder Beschattung zu Tage (vgl. Taf. II No. 1), doch dürfte er noch näher untersucht werden.

Auf einen mechanischen Reiz, der die Körperhaut trifft, antworten alle Seeigel mit Hinneigen der Stacheln zum Reizorte hin. Centrostephanus übertrifft an Promptheit und Schnelligkeit alle seine Verwandten. Diese Reaction ist, wie bereits der Augenschein lehrt, viel rascher als die Reaction auf Schattenreiz.

Um eine brauchbare Marke für den Reizmoment der mechanischen Reizung zu erhalten, wurde wie folgt verfahren. Ein kleines, in einer passenden Glasröhre leicht gleitendes Glasstäbchen wurde an seiner Hülse mit 3 dünnen Gummischnüren

befestigt, so dass es, von diesen gehalten, ein Stück aus der vertikal gestellten Glasröhre unten hervorragte. Das Glasstäbchen wurde so eingestellt, dass es zwischen 2 Stacheln bis nahe an die Körperhaut reichte. Wurde es dann emporgezogen und losgelassen, so fiel es auf den Seeigel und ertheilte ihm eine leichte Erschütterung, die sich als Reizmarke, wie aus Taf. II No. 2 u. 3 ersichtlich, gut verwerthen lässt. Erst einige Zeit hiernach beginnt die wirkliche Stachelbewegung. Ausserdem ist aus den Curven ersichtlich, dass die Stacheln sich von beiden Seiten her zum Schatten des Stäbchens neigen, und dass die Latenzen mit zunehmender Entfernung vom Reizort wachsen, um uns so eine annähernde Vorstellung von der Grösse der Leitungsgeschwindigkeit zu geben.

Zur Controle wurde einige Male ein elektrisches Signal verwendet, das folgendermaassen mit dem mechanischen Reizapparat verbunden war. Am Neef'schen Hammer eines senkrecht gestellten Dubois'schen Schlittens war ein langes dünnes Rohrstäbchen befestigt, das ins Wasser, zwischen die Stacheln bis fast an die Körperhaut reichte. Der Apparat war ferner so eingestellt, dass bei Stromschluss der Neef'sche Hammer nur einmal auf den Magneten schlug und liegen blieb, zugleich ertheilte das Rohrstäbchen dem Thiere den gewünschten Schlag. Dabei schloss der Neef'sche Hammer einen zweiten Strom einer isolirten Leitung, die zum elektrischen Signal führte. Das Signal warf an beliebiger Stelle seinen Schatten auf den Spalt der Camera. Da nun der Spalt genau parallel der Trommelaxe lag, so war das Signal für alle Schattenstücke der Stacheln, die auf den Spalt fielen, richtig eingestellt, denn sie lagen dann alle auf einer Senkrechten zum Trommelrande, und die vom Signal geschriebene Marke galt für alle Stachelschatten.

Wie die Zahlen ergeben, sind die Latenzen für beide Methoden der Reizmarkirung die gleichen.

Tab. XIII (Mech. Reiz., Erschütterung-Marke)	Tab. XIV (Mech. Reiz.,	Erschütterung-Marke)
0,23 Sec.	0,15 Sec.	0,23 Sec.
0,20 »	0,19 »	0,28 »
0,20 »	0,24 »	0,25 »

Tab. XV

(Mech. Reiz, Erschütterung-Marke)	
0,25 Sec.	0,16 Sec.
0,23 »	0,19 »
0,25 »	0,22 »
0,12 »	
0,11 »	

Tab. XVI

(Mech. Reiz., Elektr. Signal)	
0,11 Sec.	0,18 Sec.
0,19 »	0,19 »

Wir dürfen demnach mit grosser Genauigkeit sagen, dass die Latenzzeit für Schattenreiz nicht unter eine halbe Secunde sinkt, während die Latenzzeit auf mechanischen Reiz eine Zehntel Secunde nur wenig übersteigt.

Diese unzweifelhafte Verlängerung der Latenzzeit auf Beschattung gegenüber der Latenzzeit nach mechanischer Reizung kann, da es sich in beiden Fällen um dasselbe reagirende Endorgan, die Stacheln, handelt, nur in einer Differenz der Wegstrecken liegen, die der Reiz in dem einen und in dem anderen Fall zu durchlaufen hat, oder es muss das Empfangsorgan für den Schattenreiz selbst eine beträchtliche Latenz besitzen.

Durchschneidungsversuche haben unerwarteter Weise für die erste Alternative entschieden. Während der Reflex auf mechanische Reizung wie bei allen Seeigeln vom kleinsten Schalenstück noch voll erhalten bleibt, selbst wenn die innere Seite der Schale mit Sandpapier abgerieben worden ist, ist dagegen der Reflex auf Beschattung abhängig von der Erhaltung der innerlich gelegenen Radialnerven. Unabhängig ist der Beschattungsreflex vom Nervenring und von den Ocellarplatten.

Hieraus geht hervor, dass es specifische Opticusfasern geben muss, die nach innen zu den Radialnerven einbiegen und nicht mit dem allgemeinen Nervganglienplexus zusammenfallen, der unter der Oberhaut liegt und der zur Auslösung des mechanischen Reflexes genügt; ferner müssen wir annehmen, dass die Aufnahmeorgane dieser Opticusfasern auf dem ganzen Thier zerstreut liegen und jedenfalls die Endigungen der Radialnerven nicht die Augen κατ ἐξοχην sind.

Bevor wir weiter auf diese Fragen eingehen, müssen wir uns mit einem anderen gleich auffallenden Phänomen beschäftigen, das gleichfalls in Beziehung zum Licht steht. Setzt man Centrostephanus unter sonst normalen Bedingungen ½ Stunde lang in

die Dunkelheit, so entfärbt er sich allseitig. Alle schwarzen Chromatophoren der Körperhaut mit Ausnahme der Madreporenplatte ziehen sich im Dunkeln zu punktförmigen Kügelchen zusammen und lassen das Thier dadurch lichtgrau erscheinen, während sie im Licht ihre charakteristische verästelte Gestalt annehmen und dem Thier die schwarze Farbe verleihen. Bei jungen Exemplaren entfärbt sich der dunkle Analstern. Aeltere Thiere, die nach stundenlangem Aufenthalt im Dunkeln ganz



Fig. 1.

hellgrau geworden waren, zeigten, wieder an's Licht gesetzt, zuerst das Auftreten des dunkeln Sternes, der späterhin bei der allgemeinen Schwärzung wieder verschwand. Die Schwärzung in diffusem Tageslicht geht je nach der Intensität desselben verschieden rasch vor sich und ist im Allgemeinen nach 1/4 Stunde schon sehr vollkommen.

Die beigegebene Photographie (1/4 Lebensgrösse) zeigt zwei Stücke desselben Thieres, von denen das hellere der Dunkelheit, das dunklere dem Licht ausgesetzt gewesen war. Die Unterschiede sind in Wirklichkeit erheblich deutlicher. Vergleiche hierzu Taf. III, die dasselbe Thier im Hellen (Fig. 1) und nach Auf-Aufenthalt im Dunkeln (Fig. 2) wiedergibt.

Ueber die Verfärbung der Thiere im Licht existirt bereits eine ausgedehnte Literatur, die von Matzdorff[1]) in seiner

1) Matzdorff, Ueber Färbung von Idotea tricuspidata. Jen. Zeitschr. Naturw. Bd. 16, 1883.

Arbeit über Idotea tricuspidata zusammengestellt ist. Um ein typisches Beispiel herauszugreifen, verhalten sich nach Paul Mayer[1]) die von ihm untersuchten Isopoden folgendermaassen: In einem weissen Gefäss werden die Isopoden hell, in einem schwarzen werden sie dunkel. Es ist das eine Anpassungserscheinung, die ausbleibt, sobald die Thiere geblendet worden sind.[2]) Bei Centrostephanus liegt der Fall ganz anders; erstens reagirt selbst ein kleines Stück Haut, das man bei Loslösung eines Stachels erhält, noch wie das ganze Thier, und zweitens ist die Reaction die umgekehrte, als wir nach der Analogie erwarten dürften. Centrostephanus wird im Dunkeln hell und nicht schwarz und im Hellen nicht weiss, sondern schwarz. Es ist also sicher keine Anpassungserscheinung, sondern ganz etwas anderes.

Die Chromatophoren von Centrostephanus liefern ihm nicht, wie bei fast allen bisher bekannten Beispielen aus der Thierreihe, ein Schutzmittel gegen seine Feinde, sondern sie wirken als Lichtschirm. Diese Funktion der Chromatophoren kennen wir schon aus einem anderen sehr berühmten Fall; es ist dies die Pigmentwanderung in unserer Retina. Ich möchte an dieser Stelle an die Worte Kühnes[3]) erinnern, die durch das vorliegende Phänomen eine schöne Bestätigung gefunden haben: »Es ist um so mehr Gewicht auf ein auch vom Licht abhängiges Reizungs- und Bewegungsphänomen im Netzhautepithelium zu legen, das die ersten Andeutungen objectiv erweislicher photochemischer Reizung nicht nur für das Auge, sondern für die gesammte organisirte Natur enthält.«

Die erste Frage, die sich uns bei Centrostephanus von selbst aufdrängt, ist die Frage nach den Beziehungen von Stachelreflex und Chromatophorenbewegung zu einander.

Auf den ersten Blick mag es etwas Bestechendes haben, in der Chromatophorenbewegung die direkte Ursache des Stachelreflexes zu sehen. Auch würde sich diese Annahme mit der

1) Mayer, Mittheil. Zool. Station Neapel, Bd. 1. Carcinologisches VII.

2) Für höhere Thiere wie Cephalopoden und Chamäleonen ist der Beweis, dass ihre Verfärbung von einem hochcomplicirten Reflex abhängt, zur Genüge erbracht.

3) Kühne, Physiol. Optik, 3. Cap. S. 333 in Hermann's Handbuch.

Dubois'schen Theorie des »Hautsehens« decken, die er folgendermaassen zusammenfasst: »En résumé, nos recherches nous conduisent à admettre que la lumière agit sur le segment pigmentaire du système avertisseur: les modifications qui s'y produisent mettent en jeu *l'irritabilité* du segment contractile et celui-ci à son tour excite mécaniquement les terminaisons nerveuses . . . . . D'autre part, l'anatomie et la physiologie comparée s'accordent pour faire admettre que notre theorie de la vision dermatoptique est parfaitement applicable à la vision oculaire.«

Leider hat der Autor seine Theorie auf Abbildungen von histologischen Präparaten gestützt, die schlechterdings unbrauchbar sind; auch hätte es mehr Vertrauen erweckt, wenn er die Arbeiten von Boll oder Kühne zu Rathe gezogen hätte, anstatt sich auf den heiligen Thomas von Aquino zu berufen.

Die kühne Uebertragung seiner Theorie auf das Auge wird, abgesehen von allem anderen, durch eine neuerdings erschienene Arbeit von Pergens[1]) haltlos. Pergens schreibt: »Quant au pigment son deplacement *succède* à la retraction des cônes qui parait être la *première* et la plus immédiat des resultats produits par l'arrivée de la lumière au fond de l'oeil.«

Wenn die Stäbchenbewegung, die nach Dubois die Nervenenden mechanisch reizen soll, der Pigmentwanderung voraus-eilt, so kann sie nicht von letzterer hervorgerufen sein. Auch für Centrostephanus lässt sich behaupten, dass die Bewegung der Pigmentzellen viel zu langsam ist, um sie für die Auslösung des relativ prompten Stachelreflexes verantwortlich zu machen. Abgesehen davon, hält Dubois eine Annahme für selbstverständlich, die weder für das Auge noch für Centrostephanus bewiesen ist. Das ist die direkte Erregbarkeit der Pigmentzellen durch Licht. Das Pigment der Chromatophoren scheint vom Licht nur in ganz verschwindendem Maasse zersetzt zu werden, und damit fehlt uns das Anfangsglied des ganzen Vorganges. Es fehlt uns der Apparat, der geeignet erschiene, um die Aetherwellen in einen allgemeinen Nervenreiz umzusetzen. Dazu

1) Pergens, Action de la lumière sur la Rétine. Ann. Soc. Roy. des sc. med. et nat. Bruxelles. Bd. 5, 1896.

kommt, dass man bei einem in der Dunkelheit entfärbten Centrostephanus sehr leicht durch mechanischen Reiz die Chromatophoren zur Ausdehnung bringen kann. Mithin kann die Chromatophorenbewegung sehr wohl das Endglied eines Reflexes sein, der vielleicht mit dem Stachelreflex das gleiche Aufnahmsorgan besitzt.

Nach diesem zu suchen, ist unsere nächste Aufgabe. Ein Hinweis, in welcher Richtung wir zu forschen haben, findet sich in einer Thatsache, auf die bereits Nagel hingewiesen hat. Die augenlosen Muscheln, besonders die Austern, verlieren, wie er zeigt, nach wenigen Reizungen durch Schatten ihre Reflexfähigkeit, die sich erst nach längerer Zeit wieder einstellt. Dieselbe Erscheinung zeigt auch Centrostephanus; nach 3 Beschattungen hört der Stachelreflex auf, um nach einer Pause von zwei bis drei Minuten wiederzukehren. Mit Recht hat Nagel hervorgehoben, dass man in diesem Fall schwerlich von Ermüdung reden könne (wenn wir unter Ermüdung Anhäufung schädlicher Stoffwechselproducte verstehen wollen), er hat daher einen complicirten Hemmungsapparat gefolgert, der den Reflex aufheben soll, wenn dem Reize keine Wasserbewegung folgt, die durch einen sich nahenden Feind hervorgerufen wurde, die Beschattung also harmloser Natur war. Er übersieht dabei die dritte Möglichkeit, die zweifellos die meiste Wahrscheinlichkeit für sich hat — die Erschöpfung.

Von Erschöpfung reden wir, wenn ein wirksamer Stoff irgend welcher Art vom Thierkörper verbraucht oder zersetzt worden ist. Bei Centrostephanus werden wir daher nach einem Stoff zu suchen haben, der leicht und zwar durch Licht zersetzt werden kann. Ein solcher Stoff ist auch wirklich vorhanden.

Nicht allein Centrostephanus, sondern auch einige andere Echiniden sind durch Licht beeinflussbar. So wird Arbacia pustulosa in der Dunkelheit braun, während sie am Licht tiefschwarz ist. Sie und Sphaerechinus granularis sind ausserdem in ihrer Bewegungsrichtung vom Licht abhängig. Setzt man beide in einem hohen Glasgefäss in die Dunkelkammer, so kriechen sie, wie auch Centrostephanus an der Glaswand empor. Wieder in's Helle gebracht, kriechen alle drei wieder hinab.

Sphaerechinus, der ein hohes Athembedürfniss besitzt, beginnt auch im Hellen an der Glaswand eines kleineren Gefässes in die Höhe zu klettern, aber stets an der vom Licht abgewandten Seite. Dreht man das Gefäss um oder lässt man das Licht von der entgegengesetzten Seite auf ihn einwirken, so kriecht er wieder hinab und an den dem Licht abgewandten Seiten empor oder er bewegt sich, in gleicher Höhe bleibend, zur anderen Seite hin.

Diese Empfindlichkeit gegen Licht ermuthigte mich, den genannten Verwandten von Centrostephanus mit in die Untersuchung einzuschliessen. Es ergab sich dabei Folgendes: Zieht man eine Sphaerechinus-Schale mit absolutem Alkohol aus, so geht nur ein einziger Farbstoff in Lösung, sehr im Gegensatz zum Süsswasser- oder Glycerin-Auszug, die alle möglichen Farbstoffe enthalten. Dieser in Alkohol lösliche Farbstoff erscheint purpur- bis weinroth und ist sehr empfindlich für directes Sonnenlicht.

Ich lasse eine Versuchsreihe folgen, die in der Mittagssonne eines Neapolitanischen Julitages angestellt war.

1 h 23′	Lösung	weinroth	
25′	»	heller weinroth	
27′	»	rosa, leicht gelblich	
29′	»	gelbrosa	Chamois (Kühne)
31′	»	gelb, Stich ins rosa	Chamois (Kühne)
35′	»	goldgelb	Chamois (Kühne)
40′	»	gelb	
2 h 23′	»	ganz blassgelb, fast farblos.	

Nach 2 Minuten war bereits ein deutlicher Unterschied zu sehen bei Vergleichung mit der im Dunkeln gehaltenen Probe und nach 6 Minuten war die weinrothe Farbe schon in entschiedenes Gelb umgeschlagen. So verhalten sich die Proben, die den Farbstoff concentrirt enthalten, bei Verreibung der Schale mit möglichst wenig Alkohol. Ist die Purpurfarbe ausgezogen, so erhält man bei weiterem Ausziehen mit Alkohol die gelbe Stufe, die im Lichte langsamer verblasst. Da in diffusem Tageslicht die Zersetzung des Purpurs Stunden in Anspruch nehmen kann, so kann man alle Manipulationen in diesem vornehmen.

Im Dunkeln ist jede Farbenstufe unbegrenzt haltbar. Erhitzen verändert die Farbe nicht. Mit dem Sehpurpur unseres Auges hat der Seeigelpurpur nichts gemein, denn abgesehen von seiner Haltbarkeit im Alkohol, ist er im Gegensatz zu ersterem abhängig von der Reaction seines Mediums. Bei Säurezusatz schlägt er in's ziegelrothe, bei alkalischer Reaction wird er schwärzlich, neutralisirt erhält er wieder seine alte Purpurfarbe und ist lichtempfindlich wie vorher.

Ich habe von einem in Seewasser in der Sonne liegendem Stück einer Sphaerechinusschale blos gelben Farbstoff erhalten, während ein unter gleichen Bedingungen im Dunkeln gehaltenes Stück desselben Thieres Purpur lieferte. Jedoch musste ich die Versuche in dieser Richtung aufgeben, weil die Thiere in Folge der eingetretenen grossen Hitze zu rasch starben und absterbende Stücke an sich schon blos gelben Farbstoff liefern können.

Von Centrostephanus (für abschliessende Untersuchungen verfügte ich nicht über die genügende Anzahl von Exemplaren) habe ich mit Alkohol nur gelben Farbstoff erhalten, der sich wie die gelbe Stufe des Sphaerechinus - Purpur verhielt. Ein Auszug mit 5proc. Cholatlösung zeigte eine etwas röthliche Färbung, die gleichfalls am Licht verblasste. Die 5proc. Cholatlösung zieht bei Sphaerechinus den Purpur zuerst aus und dann allmählich die anderen Farbstoffe und ist daher neben dem Alkohol auch anwendbar.

Um den Purpur bei Centrostephanus direct zu Gesicht zu bekommen, musste ich ein anderes Verfahren anwenden. Reibt man bei Sphaerechinus die Innenseite der Schale leicht mit einem Tuch, so tritt purpurner Farbstoff durch die Lücken des Kalkskelettes nach Innen. Das gleiche Verfahren bei Centrostephanus angewandt, zeigte mir gleichfalls Purpur, der am Lichte rasch verblich.

Die übrigen Farbstoffe sind lichtbeständig. Im Ganzen gibt es viele Farbstoffe bei Wirbellosen, die sich im Licht zersetzen; eine so hochgradige Empfindlichkeit gegen dasselbe, wie es der Seeigelpurpur aufweist, gehört jedoch sicher zu den Ausnahmen.

Leider ist für ihn, wie für den Purpur unseres Auges der Beweis nicht erbracht, dass seine Zersetzungsproducte allgemeine Nervenreize sind. Doch auch, wenn wir annehmen, dass der Seeigelpurpur die Anfangsstation der Lichtwirkung sei, so wissen wir doch noch nichts über seine Vertheilung, noch über eventuelle specifische Endigungen der Nervi optici.

Wohl dürfen wir annehmen, dass die Chromatophoren vor dem Purpur liegen und ihn vor übermässiger Zersetzung schützen, wie ihre Thätigkeit aber ausgelöst wird, bleibt dunkel. Es fehlen uns somit noch viel zu wichtige Thatsachen, um an eine Analyse der durch Belichtung bei Centrostephanus hervorgerufenen Reactionen denken zu können. Vor allem wird es die Aufgabe der Histologen sein, uns die Basis zu liefern, auf der wir physiologisch weiterbauen können. Doch auch, wenn wir all diese Bausteine beisammen hätten, die uns eine Reaction auf Belichtung verständlich machen könnten, so fehlte uns noch die Erklärung für die Auslösung des Reflexes durch Beschattung.

Dass uns aber auch hierfür die Analogie nicht mangelt, die uns zugleich den Hinweis liefert, in welcher Richtung sich künftige Arbeiten zu bewegen haben, das verdanken wir wiederum den grundlegenden Arbeiten Kühne's, der, was uns hier am nächsten interessirt, die Vorgänge im Opticusstamm auf Beschattung analysirt hat. Er schreibt wörtlich[1]): »Endlich sehen wir den Abschluss der Belichtung, d. i. das Aufhören der Erregung durch Licht oder vielleicht das Hereinbrechen gewisser vom Licht gehinderter retinaler Processe durch eine letzte negative Schwankung des Opticusstammes angezeigt, die für nichts anderes zu nehmen ist, als für eine abermalige den Nerven durchlaufende Erregung, als eine von einem Reiz bedingte Schwankungswelle, und wenn denn der Phototonus ein Zeichen des thätigen Zustandes der Opticusfaser ist, so kommt man zu dem merkwürdigen Schluss, dass Lichtentziehung grössere Effecte zum Centralorgan befördere und intensivere Empfindungen auslösen könne, als anhaltendes Einfallen desselben Lichts in's Auge.«

1) Kühne und Steiner. Arbeiten aus dem physiologischen Institut zu Heidelberg. Bd. 4. Ueber elektrische Vorgänge im Sehorgan. S. 75.

Hier haben wir den deutlichen Nachweis einer durch Beschattung erzeugten Nervenerregung, die selbstverständlich, wie jede andere Erregung, einen Reflex auszulösen im Stande ist. Damit ist uns der Weg geöffnet, der uns zum Verständniss der Beschattungsreflexe bei den niederen Thieren führt.

— — — —

Im Ganzen glaube ich durch vorliegende Untersuchung den Beweis erbracht zu haben, dass man sehr wohl vergleichend sinnesphysiologisch arbeiten kann, ohne die geringste Rücksicht auf die Empfindungsfrage bei den Thieren zu nehmen. Damit komme ich auf Angriffe zurück, die meine im vergangenen Jahre erschienene Arbeit über die Nahrungsaufnahme des Katzenhais erfahren hat. Ich hatte derselben einen allgemeinen Excurs über die Fragestellung in der vergleichenden Sinnesphysiologie vorausgeschickt, der eine entschiedene Abwehr der von Nagel aufgestellten Grundsätze enthielt. Nagel hat mir nun die Ehre erwiesen, in einer eigens zu diesem Zweck geschriebenen Antwort meine Kritik anzugreifen.[1]) Dass er sich darin vor allem über den Ton beklagt, in dem meine Schrift gehalten sei, thut mir leid. Alles persönlich Verletzende hat mir fern gelegen. In Streitschriften, die nicht über Thatsachen, sondern über Theorien handeln, die man ad absurdum zu führen sucht, wird man einer gewissen Schärfe nicht entbehren können.

Nagel selbst wehrt sich aber in einem Tone, dass man glauben könnte, ich habe einen Charakterfehler offenbart, während er mir doch höchstens einen Intelligenzfehler vorwerfen könnte. In der That muss ich eingestehen, ihn gründlich missverstanden zu haben. Ich habe nämlich den Cardinalpunct seiner Theorie für einen blossen Lapsus gehalten.

Um mich zu rechtfertigen, will ich es versuchen den Streitfall nochmals in aller Kürze darzulegen, damit Andere entscheiden mögen, ob die Schuld an diesem Irrthum nicht vielleicht Nagel zugeschoben werden muss. Es handelt sich hierbei um die Stellungnahme zum Gesetz der specifischen

1) Nagel, Ueber J. v. Uexküll vergleichend sinnesphysiologische Untersuchungen No. 1 (Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. der Sinnesorgane Bd. 12 S. 95).

Sinnesenergieen. Die Müller-Helmholtz'sche Theorie besagt darüber in der jetzt giltigen Fassung: »Das Eintreten einer bestimmten Empfindungsqualität ist unabhängig von der Art des Reizes, sondern allein abhängig von der Person des Neuron.«[1])

Die Wundt'sche Theorie besagt: »Das Eintreten einer bestimmten Empfindungsqualität ist unabhängig von der Person des Neuron, sondern allein abhängig von der Art des Reizes.[2])

Die Nagel'sche Theorie besagt: »Das Eintreten einer bestimmten Empfindungsqualität ist theils abhängig von der Person des Neuron, theils von der Art des Reizes.[3])«

Nehmen wir zur Erläuterung der drei Theorieen einen bestimmten Fall an, z. B. das Eintreten der Empfindung Blau.

1) Oder wörtlich: Physiologische Optik, 2. Aufl., S. 586. »Die physiologischen Untersuchungen lehren uns, dass jener tief eingreifende Unterschied ganz und gar nicht abhängt von der Art des äusseren Eindrucks, durch den die Empfindung erregt ist, sondern ganz allein und ausschliesslich bestimmt wird durch den Sinnesnerven, der von dem Eindrucke getroffen worden ist. Erregung des Sehnerven erzeugt nur Lichtempfindung, ob er nun von objectivem Licht, d. h. von Aetherschwingungen, erregt werde oder von elektrischen Strömen, die man durch das Auge leitet, oder durch Druck auf den Augapfel oder durch Zerrung des Nervenstammes bei schneller Bewegung des Blickes. . . . . . Wie nun einerseits jeder Sinnesnerv durch die mannigfachsten Einwirkungen erregt, immer nur Empfindungen aus dem ihm eigenthümlichen Qualitätenkreise gibt: so erzeugen andrerseits dieselben äusseren Einwirkungen, wenn sie verschiedene Sinnesnerven treffen, die verschiedenartigsten Empfindungen, diese immer entnommen aus dem Qualitätenkreise des betreffenden Nerven. Dieselbe Aetherschwingung, welche das Auge als Licht fühlt, fühlt die Haut als Wärme. Dieselben Luft schwingungen, welche die Haut als Schwirren fühlt, fühlt das Ohr als Ton.«

2) Wörtlich. Physiologische Psychologie. 3. Aufl., Bd. 1 S. 294. »An den Sinnesreizen unterscheiden wir, wie an jedem Bewegungsvorgang, Form und Stärke der Bewegung. Von der Form der Bewegung ist die Qualität, von der Stärke die Intensität der Empfindung abhängig.

3) Nagel, wörtlich. Bibliotheca zoologica 1894, S 22. Welche Empfindungen durch Vermittelung eines Sinnesorganes ausgelöst werden das ist zunächst und vor Allem bestimmt durch die Natur des Centralorgans, in welches der Sinnesnerv einmündet, und welches der eigentlich empfindende Theil ist. Es wäre nun denkbar und es ist sogar sehr wahrscheinlich, dass das Centralorgan verschieden reagiren, d. h. verschieden empfinden würde, je nachdem ihm von der Peripherie her die eine oder die andere Reizart zugeführt würde.

So tritt dieselbe ein nach der Helmholtz'schen Lehre, wenn bestimmte Ganglienzellen der Grosshirnrinde auf irgend welche Art in Erregung versetzt werden. Die Empfindung Blau tritt nach der Wundt'schen Theorie ein, wenn eine bestimmte Form der Nervenerregung auf beliebige Ganglienzellen der Grosshirnrinde einwirkt.

Die Nagel'sche Theorie verlangt, dass die Blauempfindung theils von der Natur des Centralorgans, theils von der Reizart abhängig sei. Da sitzen wir fest, denn er verlangt von uns, dass wir eine Elementarempfindung theilen und das können wir nicht.

Aus dem von ihm angeführten, aber missverstandenen Helmholtz'schen Citat scheint mir hervorzugehen, dass wir seiner Ansicht nach an jeder Elementarempfindung Qualität und Modalität als verschiedene Eigenschaften der Empfindung unterscheiden könnten, während die Modalität blos eine Eintheilung der Qualitäten in gewisse Gruppen (Qualitätenkreise) bezeichnet. (Aehnlich der Eintheilung der Soldaten in Cavallerie, Artillerie, Infanterie.)

Folgen wir Nagel immerhin in diesen Irrthum hinein, so müssen wir sagen: Beim Eintreten der Empfindung blaues Licht ist das Blaue am Licht abhängig von der Reizart und das Licht am Blauen abhängig von der Natur des Centralorgans — was offenbar Unsinn ist.

Ich muss gestehen, die Nagel'sche Theorie geht weit über mein Verstehen hinaus, wenn ich auch die formale Möglichkeit gesehen habe, aus der Wundt'schen und Helmholtz'schen Theorie eine dritte zu machen, habe ich dennoch eine solche für sachlich unmöglich gehalten.

Es kam mir so vor, wie wenn sich zwei Leute darum stritten, ob ein Gegenstand eine Kugel oder ein Kubus sei, noch ein Dritter dazu käme mit der Behauptung es sei ein runder Kubus. Desshalb habe ich den citirten Satz Nagels für einen Lapsus gehalten. Da er ihn jetzt energisch als zu seiner Theorie gehörig reclamirt, so mag dem so sein. Ich streiche die Segel, bis mir Nagel über diesen Kardinalpunkt Aufklärung verschafft hat.

Nur bedauere ich, dass sich meine Polemik an die falsche Adresse gerichtet hat. Ich glaubte gegen einen Vertreter der Wundt'schen Schule zu Felde zu ziehen und traf auf eine neue Theorie. Desshalb ziehe ich alle meine Angriffe gegen Nagel zurück, denn es hat keinen Zweck sich mit einer Theorie auseinanderzusetzen, die man nicht begreift. Nur gegen einen Vorwurf will ich mich verwahren. Mir ist es ganz gleichgiltig, ob ich in den Verdacht komme für einen Dualisten oder Monisten gehalten zu werden. Ich habe ohne philosophische Hintergedanken nur die Grenzen abstecken wollen, wie weit meines Erachtens das Gebiet der experimentellen vergleichenden Sinnesphysiologie reicht, um so etwas mehr Klarheit in die Fragestellung dieser Wissenschaft zu bringen, die sich noch zum grossen Theil in dem Stadium eines gemüthlichen Dilettantismus befindet. Heutzutage kann noch ein jeder ein wissenschaftliches Werk über das Seelenleben der Amoeben schreiben, obgleich diese Themata uns ebenso zugänglich sind wie etwa das »Ding an sich«.

Auch Nagel wird das Vorhandensein eines Bedürfnisses nach klarer Fragestellung nicht abstreiten wollen, hat er sich doch selbst nach der eben genannten Seite hin zu wehren gehabt.

Was die interessante Entdeckung der Regeneration eines Riechfühlers an Stelle des amputirten Auges bei den Krebsen durch Herbst[1]) anbetrifft, so bin ich mit Nagel der Meinung, dass dies ein Experimentum crucis ist, vorausgesetzt dass wir die Krebse fragen könnten, ob sie durch den neugewachsenen Fühler, in welchen der Opticus eintritt, Geruchsempfindungen oder Lichtempfindungen erhalten. So aber werden wir uns damit begnügen müssen zu constatiren, ob der alte oder irgend ein neuer Reflex durch das neugewachsene Glied ausgelöst wird.

Ich habe noch auf zwei Punkte zu antworten über die Nagel Aufklärung wünscht. Er fragt, was die ganze Erörterung über die Stellungnahme zum Gesetz der specifischen Energie überhaupt

1) Ueber die Regeneration von antennenähnlichen Organen an Stelle von Augen. Arch. Entwicklungsmech., Bd. 2, 1896. Durch die Freundlichkeit des Autors hatte ich selbst Gelegenheit, mich von diesem hochinteressanten Faktum zu überzeugen.

soll, wenn man, wie ich, die Frage nach einer Psyche aus dem Gebiet der vergleichenden Sinnesphysiologie vollkommen streicht.

Nagels Frage hat ihre Berechtigung. Weder die Helmholtz'sche noch die Wundt'sche Theorie fordern als solche die Streichung der Empfindungsfrage aus dem Studium der Thierreihe. Nur würde die Helmholtz'sche Theorie Identität der Substanz (Bau und Mischung des betr. Neuron) zur Voraussetzung machen, um auf eine gleichartige Empfindung zu schliessen, während die Wundt'sche blos Identität des äusseren Reizes verlangt, die ja immer vorhanden ist.

Wir wagen es nun nicht einmal für unsere niederen Centren im Gehirn und Rückenmark, die doch alle Reflexe auslösen können eine Empfindung vorauszusetzen, weil wir von jener Identität der Substanz nicht überzeugt sind, wie viel weniger für die Centralnervensysteme niederer Thiere. Ich habe es desshalb vorgezogen, mich auf den einzig unanfechtbaren Standpunkt zurückzuziehen, den der wirklichen Kenntniss von der Existenz der Empfindungen in uns selbst und habe vorgeschlagen die Eintheilung der menschlichen und der vergleichenden Sinnesphysiologie folgendermaassen vorzunehmen.

Das Forschungsgebiet der menschlichen Sinnesphysiologie erstreckt sich ausser über das Studium der Bewegungserscheinungen in unseren Sinnesorganen und Neuronen noch auf unsere subjectiven Empfindungen.

Das Forschungsgebiet der vergleichenden Sinnesphysiologie reicht über objective Bewegungserscheinungen in den Sinnesorganen und Neuronen der Thiere nicht hinaus.

Wird aber blos Identität des äusseren Reizes für das Eintreten gleicher Empfindungen gefordert, so ist diese Vorsicht unnöthig und wir können mit den Anhängern Wundt's von einem Unterbewusstsein in unseren niederen Centren reden, dann ist aber auch kein Grund vorhanden, den Amoeben die complicirtesten Empfindungen abzusprechen, was ein Jeder für absurd erklären wird. Die zweite Frage Nagel's bezieht sich auf die Möglichkeit, Sinnesphysiologie bei den niederen Thieren zu treiben ohne Empfindungen dabei anzunehmen.

Darauf erlaube ich mir mit einem Bilde zu antworten. Ein Sinnesorgan ist wie ein Zündhölzchen. Wie es möglich ist bei andauernder Reibung des Holzes ohne Zündmasse Feuer zu erhalten, so gibt es Reize, die auf die Nerven direct ohne Vermittelung der Sinnesorgane wirken. Wie es ferner gemeine Schwefelhölzchen gibt, die schon bei leichter Reibung an jedem rauhen Gegenstand sich entzünden und schwedische Sicherheitszündhölzchen, die nur auf der eigenen Reibfläche Feuer fangen, so gibt es auch Sinnesorgane, die auf sehr specielle Reize z. B. die verschiedenen Farben eingestellt sind und anderseits solche, die auf den allgemeinen Reiz der Intensitäts-Ab- oder -Zunahme, gleichgiltig welcher Farbe, antworten, wie das bei vielen Wirbellosen der Fall ist.

Wie aber immer das Sinnesorgan gestaltet sein mag, der Effect ist stets derselbe, nämlich — Nervenerregung — so ist beim Zündhölzchen unabhängig von der Zusammensetzung der Zündmasse der Effect der Reibung — brennendes Holz. Welcher Gegenstand endlich von dem Zündhölzchen in Brand gesteckt wird, ist von dem weiteren Umstande abhängig mit welchem Gegenstande im einzelnen Falle das Zündhölzchen in Berührung gebracht wird.

Ebenso wird die Frage nach dem Effect der Nervenerregung durch das Studium der anatomischen Verbindung des Nerven mit den Ganglienzellen am besten gelöst werden können.

Tafel-Erklärung.

Taf. I No. 1—4 und Taf. II No. 1: Schattencurven von Centrostephanus-Stacheln bei Beschattungsreiz.

Taf. II No. 2—3: Schattencurven von Centrostephanus-Stacheln bei mechanischem Reiz.

Taf. III Fig. 1: Centrostephanus nach Aufenthalt im Hellen photographirt.

Taf. III Fig. 2: Centrostephanus nach Aufenthalt im Dunkeln photographirt.

Zur Biologie und Entwicklungsgeschichte von Salamandra atra und maculosa.

Von

G. Schwalbe

in Strassburg i. E.

Die merkwürdigen Erscheinungen, unter denen die Entwicklung des schwarzen Alpensalamanders (Salamandra atra) erfolgt, haben, seitdem v. Schreibers[1]) von ihnen zuerst genauere Kunde brachte, zu verschiedenen Untersuchungen Veranlassung gegeben und zur Vergleichung mit den abweichenden Entwickelungsverhältnissen von Salamandra maculosa angeregt. v. Schreibers hatte bereits im Jahre 1819 festgestellt, dass abweichend von den Befunden bei dem gefleckten der schwarze Salamander jedesmal nur zwei Junge, und zwar innerhalb jeder Uterinanschwellung eines, zur Entwicklung bringt, und dass diese nicht in das Wasser abgesetzt werden, wie die Larven von Salamandra maculosa, sondern als vollkommen ausgebildete Thiere, deren Kiemen schon kurz vor der Geburt auf kleine Stümpfchen oder Knötchen reducirt sind. Es entwickelt sich also jederseits nur ein Ei zu einem geburtsfähigen Embryo. »Die übrigen Eier« (20 und mehr in jedem Eileiter) fliessen allmählich in eine gemeinschaftliche Dottermasse zusammen, die

1) v. Schreibers, Ueber die specifische Verschiedenheit des gefleckten und des schwarzen Erd-Salamanders oder Molches und der höchst merkwürdigen, ganz eigenthümlichen Fortpflanzungsweise des letzteren Isis von Oken. Jahrg. 1833, S. 528—533. — Derselbe, Ueber die Entwicklung der beiden Arten von Erdsalamandern (Salamandra atra und maculosa). Naturw. Anz. d. allg. Schweizer Ges. f. d. ges. Naturw. II 1819.

ihn[1]) einschliesst, bis er seine Eihülle sprengt und sich frei in derselben bewegen kann. Schreibers lässt es unentschieden, ob diese Eier unbefruchtet oder zwar befruchtet sind, aber »wenigstens unentwickelt bleiben«. Die zusammengeflossene Dottermasse dieser Abortiveier dient dem Embryo zur Nahrung und wird von ihm bis zur Geburt vollkommen aufgezehrt. Die Lage des Embryo im Uterus ist verschieden: bald ist das Kopf-, bald das Schwanzende der Kloakenmündung zugekehrt. Besondere Aufmerksamkeit erregten die prachtvoll rothen, zierlich gefiederten Kiemen der Larve, in denen Schreibers die Blutcirculation mikroskopisch studirte. Gewöhnlich sind beide Jungen eines Weibchens auf gleicher Entwickelungsstufe; es kommt aber auch vor, dass das eine nahezu geburtsreif ist (pullus nach Schreibers' Terminologie), während das andere noch lange Kiemen besitzt (»gyrinus«, Schreibers). Schreibers meint dies so zu erklären, dass in letzterem Falle ein ursprünglich vorgereiftes Ei zufällig abgestorben oder an der Entwickelung verhindert sei, an seine Stelle sich aber ein anderes Ei später entwickelt; er fügt hinzu: »wie ich denn auch in einem und demselben Eiergange zwei, auch drei in verschiedenen Graden entwickelte und grössere Eier fand, indess alle übrigen bereits mehr oder weniger verdrückt und verunstaltet oder zum Theil gar schon zusammengeflossen waren.«

Auf Schreibers' Angaben über die Begattung und Befruchtung der Salamandra atra gehe ich hier zunächst nicht ein.

Van der Hoeven[2]) widmet ebenfalls der Entwickelung der Salamandra atra Aufmerksamkeit, bringt aber Schreibers gegenüber nichts Neues. Dagegen enthält die Arbeit von Czermak[3]) eine wesentliche Erweiterung und Vervollständigung

---

1) Den Embryo.

2) J. van der Hoeven, Fragments zoologiques sur les Batraciens. § 2. Quelques observations sur la Salamandre noire des Alpes (Salamandra atra Laur.). Mémoires de la société du muséum d'histoire naturelle de Strassbourg. T. 3, 1840.

3) J. J. Czermak, Beiträge zur Anat. u. Physiol. des schwarzen Salamanders. Medic. Jahrb. d. k. k. österr. Staates. Bd. 45 (neuste Folge Bd. 36), Wien 1843, S. 1—13.

der Schreibers'schen Entdeckungen. Czermak erweitert Schreibers' Mittheilungen zunächst dahin, »dass die in den Uterus gelangenden Eier eine eiweissartige Hülle erhalten, wie die Eier des Salamandra maculosa.« Die im vorderen (d. i. cranialen) Theile des Uterus befindlichen Eier sammt der eiweissartigen Hülle gehen einen Schmelzungsprozess ein, der sich nach und nach auf alle Eier mit Ausnahme eines einzigen erstreckt.« Das einzige nicht zerflossene Ei bewahrt seine Integrität und wächst zum Embryo heran. Es wird von Czermak als Embryonal-Eichen bezeichnet, die übrigen nennt er Embryotroph-Eichen, weil sie zur Ernährung des ersteren verwendet werden. Nur einmal fand er in einem Uterus zwei Embryonen, von denen aber der eine sehr verkümmert und todt war. Er bespricht dann die Frage, wie dieser auffallende Unterschied zwischen den Eiern eines Satzes (»Einsaat«, Czermak) entstehen möge. Die Lage des Embryonal-Eichens am Kloakenende liesse daran denken, dass der leichtere Zutritt von Luft hier die Entwickelung begünstige; dagegen spricht aber, 1. dass oft noch mehrere andere Eier hier liegen, die dennoch eine regressive Metamorphose eingehen, sodann dass die Oeffnung des Uterus bei herannahender Geburt fest geschlossen ist. Eine zweite Möglichkeit, dass nur ein Ei befruchtet werde, hält Czermak für unwahrscheinlich, am wahrscheinlichsten, dass das Embryonalei eine andere Structur besitzt als die übrigen Eier. In Betreff der Ernährung unterscheidet er mit Recht zwei Perioden. In der ersten, in welcher der Embryo noch innerhalb der Eihülle liegt, lebt er auf Kosten seines eigenen ursprünglich vorhandenen Dotters. In der zweiten Periode, nach Lösung der Eihülle, dient der zerflossene Dotterbrei der übrigen Eier als Hauptnahrung; er wird vom Embryo direkt verschluckt. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft, sobald sich die einzelnen Kiemen vollkommen entwickelt haben, spielen diese eine hervorragende Rolle. Sie legen sich der mit einem langmaschigen Gefässnetz versehenen Uteruswand an und dienen »zur Absorption und Ernährung mittelst einer von der Mutter secernirten Nahrungsflüssigkeit.« Er vergleicht die Kiemenfäden in ihrer Structur und Function

den Chorionzotten der Einhufer und Wiederkäuer und schreibt ihnen auch respiratorische Function zu, während vor dem Auftreten der Kiemen »wohl die Haut ein vorzügliches, vielleicht das einzige Respirationsorgan« ist, »da sich an der ganzen Oberfläche derselben Flimmerepithelium befindet.«

Der nächste, welcher sodann die eigenthümliche Fortpflanzung von Salamandra atra studirte, war v. Siebold[1]) in seiner bekannten, nach anderer Richtung grundlegenden Arbeit. Von Siebold entdeckte bekanntlich in der Kloake der weiblichen Salamandra atra in der Mitte der dorsalen Wand zwischen und etwas nach abwärts von den Mündungen der beiden Fruchthälter einen Complex von Schläuchen, die in die Kloake münden und strotzend gefüllt sein können mit lebhaft beweglichen Spermatozoen. Er bezeichnete diese Schläuche, welche er in ganz ähnlicher Weise bei Salamandra maculosa und Tritonen fand, als Receptaculum seminis und machte durch diesen interessanten Fund verständlich, dass, wie Czermak[2]) angab, »jedes Salamanderweibchen jährlich wenigstens zwei Trachten zu vollenden im Stande sei und dass die zweite Tracht in vielen Fällen ohne neuerdings erfolgte Begattung vor sich gehen könne.« Es fragte sich nur, wo die Befruchtung schliesslich stattfände. Dass dabei ein Uebertritt der Samenfäden aus dem Receptaculum wenigstens in den Uterus stattfinden müsse, erschien selbstverständlich. v. Siebold schien es aber fraglich, ob vor oder nach dem Eintritt der Eier in den Uterus; er ist indessen geneigt, letzteres zu glauben, »weil sich dadurch jene Frage, warum von 50 bis 60 Eiern in den Fruchthältern des schwarzen Erdmolches jedesmal nur ein einziges und zwar immer das unterste Ei zur Entwickelung gelangt, am besten beantworten lässt.« Es sollen in Folge der engen Umschliessung der Eier durch die Wandungen des Uterus »die durch den geöffneten

---

1) C. Th. v. Siebold, Ueber das Receptaculum seminis der weiblichen Urodelen. Zeitschr. f. wissensch. Zool. 1858, Bd. 9 S. 463—483.

2) J. J. Czermak, Beiträge zur Anat. u. Physiol. des schwarzen Salamanders. Medic. Jahrb. d. k. k. österr. Staates, Bd. 45, N. F. Bd. 30. Wien 1843. S. 8.

Muttermund eindringenden Spermatozoiden nur zu dem untersten, diesem zunächst liegenden Ei vordringen und dieses allein befruchten können. Siebold hält also entschieden die zu einem Brei zerfliessenden Eier der Salamandra atra für unbefruchtet. Als Abnormität beobachtete auch er einige Male neben einem halberwachsenen, normalen Fötus einen eigenthümlichen ovalen oder rundlichen grauen Körper mit flimmernder Oberfläche; letztere zeigte überdiess an ein paar eingeschnürten Stellen verästelte Fortsätze, welche an die Kiemen der Urodelenlarven erinnerten, während eine dritte Stelle einem kurzen Schwanzstummel glich. Es hält mit Recht dies Gebilde für einen missgestalteten Embryo; derselbe soll sich aus einem »unvollkommen befruchteten« Ei entwickelt haben. Neue Angaben über Respiration und Ernährung des normalen Fötus macht Siebold nicht. Dagegen finden sich Befundprotokolle aus dem Juni mitgetheilt, welche ergeben, dass zu ein und derselben Zeit die Befunde im Ovarium, Uterus und Receptaculum sehr verschieden sein können. Ich werde auf diese Befunde unten einzugehen haben.

Die Art und Weise, wie das Sperma in die Kloake bezw. das Receptaculum seminis des Weibchens gelan gt,ob direct mittels einer Art Begattungsaktes, wie er von Schreibers[1]) für Salamandra atra (S. 531, Anmerkung) beschrieben wurde, oder indirect durch Spermatophoren, welche vom Männchen in's Wasser abgesetzt, sodann vom Weibchen durch den Kloakenspalt aufgenommen werden, wie dies Zeller[2]) genau für Salamandra maculosa angibt, soll hier nicht weiter besprochen werden. Eine Zusammenstellung der darauf bezüglichen Angaben hat Zander[3])

1) v. Schreibers, Ueber die spec. Verschiedenheit des gefleckten und des schwarzen Erd-Salamanders oder Molches und der höchst merkwürdigen, ganz eigenthümlichen Fortpflanzungsweise des letzteren. Isis von Oken. Jahrg. 1833 S. 531.

2) E. Zeller, Ueber die Befruchtung der Urodelen. Zeitschr. f. wiss. Zool. Bd. 49, 1890. — Derselbe, Ueber den Copulationsact von Salamandra maculosa. Zool. Anzeiger 1891, Bd. 14 No. 371 S. 292.

3) R. Zander, Ueber die Befruchtung bei den urodelen Amphibien. Schriften der physik.-ökon Ges. zu Königsberg i. Pr. 33. Jahrg. 1892.

gegeben, dem wir auch in Gemeinschaft mit A. Stieda[1]) eine genauere histologische Untersuchung der Receptaculumschläuche bei Triton taeniatus verdanken. Ob Copulation oder nicht, die Befruchtung ist bei den Salamandriden, wie allgemein anerkannt ist, eine innere. An welcher Stelle aber die Befruchtung stattfindet, ist noch eine der Lösung harrende Frage und soll unten besprochen werden.

Weitere Mittheilungen über die eigenthümlichen Entwickelungsverhältnisse bei Salamandra atra macht Fatio[2]). Es sind im Allgemeinen Bestätigungen der Angaben von Schreibers. Für die Befruchtungsfrage scheint mir aber die folgende Stelle (S. 505) von einigem Interesse: »Des dix à vingt-cinq oeufs qui sont tombés des ovaires dans chaque oviducte et sont venus s'accumuler, au bas de ces canaux génitaux, dans les matrices de plus en plus distendues de la femelle, *quelques-uns seulement sont fécondés*[3]); les autres se résolvent petit à petit en une matière semiliquide, laiteuse et jaunâtre, dans laquelle on voit encore quelque temps nager des globules transparents, et qui doit servir à nourriture aux germes destinés à grandir. — *Trois ou quatre oeufs dans chaque utérus, présentent d'abord quelques traces de vivifaction;* mais *un* seulement doit arriver à bien et successivement ces premiers germes périront, pour faire place au seul élu.« Zuweilen entwickeln sich in einem Uterus zwei Embryonen bis zur Grösse von 12—16 mm, worauf dann der eine zu Grunde geht, um als Nahrung für den anderen zu dienen.

Endlich hat sich Wiedersheim[4]) in einer neueren Arbeit eingehend mit den biologischen Verhältnissen der Larven von Salamandra atra, besonders ihrer Ernährung und Athmung beschäftigt. Durch Betrachtung von Schnittserien durch die Wand des Fruchthälters der trächtigen Salamandra atra glaubt er sich

1) A. Stieda, Ueber die Kloake und das Receptaculum seminis der weiblichen Tritonen. Dissert. Königsberg i. Pr. 1891.

2) V. Fatio, Faune des vertébrés de la Suisse. Vol. III pag. 483—508 und Second supplément. Avril 1890, pag. 9—11.

3) Im Original nicht gesperrt gedruckt.

4) R. Wiedersheim, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte von Salamandra atra. Archiv f. mikroskop. Anat. 1890, Bd. 36 S. 469—482, 1 Taf.

überzeugt zu haben, dass nicht bloss der Dotterbrei zerflossener Eier es ist, von dem die Larven zehren, sondern dass »ganze Schaaren rother Blutzellen« aus den Blutgefässen zunächst »in das von den Leucocyten zuvor ausgenagte Maschenwerk der Submucosa und in die damit zusammenhängenden Schleimhautfalten« gelangen und darauf gegen das Epithel vordringen; sie bringen letzteres zum Schwund, durchbrechen es und gelangen in das Cavum uteri, wo sie zerfallend sich dem Eibrei beimischen. Die so in den Eibrei gelangten zerfallenen rothen Blutzellen dienen nach Wiedersheim's Ansicht »als Sauerstoffträger für die Respiration.« »In diesem Blut-Eibrei baden die langen, fadenförmigen Kiemenbüschel des Embryo, deren epitheliale Wandung so ungemein zart ist, dass es oft nur schwer gelingt, dieselbe nachzuweisen.« Ein Flimmerepithel konnte Wiedersheim auf den Kiemenbüscheln nicht wahrnehmen. »Je mehr nun das Material der Nahrungseier verbraucht wird und sich seinem Ende nähert, um so mehr tritt die Mutter durch Beisteuerung von Blut, Lymphe und zerfallenden Epithelien für den Verlust ein.« Die Folge dieser Vorgänge würde also ein ausgedehnter Substanzverlust der Schleimhaut des Fruchthälters sein, der nach der Geburt durch Regeneration ersetzt werden müsste. So erinnert nach Wiedersheim »der geschilderte Prozess« (morphologisch) »ganz an jene Vorgänge, wie sie sich an der Mucosa des menstruirenden Säugethier-Uterus abspielen.« Den verschluckten Dotterbrei fand Wiedersheim im ganzen Vorderdarm, häufig auch in Nasenhöhle und Lunge. »Eine Aufnahme von geformten Elementen des Eibreis Seitens der Kiemen kann ich mit Sicherheit ausschliessen.« Bei Salamandra maculosa soll die Schleimhaut des trächtigen Fruchthälters ganz analoge Veränderungen erleiden, wie bei Salamandra atra.

Schliesslich sei hervorgehoben, dass auch Wiedersheim »in einem Fall drei, in einem zweiten Fall sogar vier Junge antraf. Im letzteren Falle lag ein älterer und ein jüngerer Embryo je auf einer Seite«, im ersteren Fall ein kleinerer Embryo links, zwei grössere rechts im Uterus. Dies waren allerdings

die einzigen Ausnahmen von dem gewöhnlichen Befunde zweier Embryonen. Abgestorbene Embryonen traf Wiedersheim zweimal.

Meinen eigenen Untersuchungen über die biologischen Verhältnisseder im Fruchthälter sich entwickelnden Föten von Salamandra atra schicke ich einige Bemerkungen voraus, die sich auf Vorkommen und Verbreitung beziehen und zur Ergänzung der in der vortrefflichen Fauna der Schweiz von Fatio enthaltenen Angaben dienen mögen. Fatio erwähnt, dass Salamandra atra im Ober-Engadin vollständig zu fehlen scheine. Es ist dies nach meinen eigenen Erfahrungen vollkommen sicher. Desgleichen constatirte ich das vollkommene Fehlen des Thieres bei Saas-Fee und merkwürdiger Weise auch im oberen Vorderrheinthal bei Disentis, obwohl hier alle Verhältnisse günstig erscheinen. Die bedeutende Höhe des Thales kann bei den beiden erstgenannten Lokalitäten keine Rolle spielen. Denn nach Fatio wird der schwarze Salamander sogar noch bei 2800 bis 3000 m Höhe gefunden[1]) während er gewöhnlich nicht tiefer als 850 m vorkommt. Es müssen also von der Höhenlage unabhängige Verhältnisse sein, welche die Verbreitung dieses Thieres beeinflussen. Es würde von thiergeographischem Standpunct nicht ohne Interesse sein, innerhalb der Alpenkette Thal für Thal die Verbreitung zu verfolgen und kartographisch zum Ausdruck zu bringen und diese Verbreitung zu vergleichen mit der des nächsten Verwandten, der Salamandra maculosa. Auf Versenden von Fragebogen darf man sich aber nicht einlassen, da selbst gebildetere Eingeborene mit Salamandra atra häufig verschiedene Arten der Gattung Triton verwechseln. In Betreff der Verbreitung will ich aus meinen eigenen Erfahrungen noch

1) Meine höchst gelegenen Fundstellen überschreiten noch um 1000 m die Höhe von Disentis (1150 m). Ich fand den schwarzen Salamander in 1800 m Höhe an der Ochsenblänke, etwas unterhalb der oberen Sandalp im Canton Glarus, und bei etwa 2200 m nahe der Silvretta-Klubhütte, oberhalb Klosters, ferner nahezu in derselben Höhe an der Maienfelder Furka, zwischen Arosa und Davos.

hervorheben, dass in der Ostschweiz das Thier im oberen Praettigau, ferner im Thal von Arosa, im Kloenthal und im oberen Linththal häufig gefunden wird. In letzterem geht es bis etwa 700 m herab. Die Exemplare, welche ich zur Untersuchung benützte, waren solche, welche ich in der ersten Hälfte des September entweder im Kloenthal (Vorauen) und Linththal (Schreienbachfall oberhalb Stachelberg) oder bei Serneus unterhalb Klosters im Praettigau selbst gesammelt hatte und die Ende September und im October in Strassburg zur Untersuchung gelangten. Eine zweite Serie erhielt ich aus derselben Quelle wie Wiedersheim, nämlich aus Gaschurn im Montafun; diese Anfang Juni gefangen, gelangten im Lauf des Juni zur Untersuchung. Ich will hier noch bemerken, dass es nicht nöthig ist für das Sammeln der Salamandra atra Regentage abzuwarten, an denen sie ja bekanntlich aus ihren Schlupfwinkeln hervorkommen. Es gelingt bald bei einiger Ortskunde diese Schlupfwinkel selbst aufzuspüren. Besonders ergiebig ist die Nachbarschaft von Wasserfällen, deren Sprühregen die nächste Umgebung stets hinreichend feucht erhält (Schreienbach im Linththal), ferner alle halb zerfallenen, niedrigen, moosbewachsenen Mauern im Waldesschatten in der Nähe von Wasserläufen. So erwies sich eine Mauer auf dem Wege von Klosters nach Serneus besonders ergiebig. Die von mir selbst gesammelten Exemplare sind alle derartigen Schlupfwinkeln entnommen.

Noch eine andere rein zoologische Bemerkung möge hier Platz finden. Leydig[1]) erörtert die Frage nach der Natur der von Laurenti als Salamandra fusca aufgestellten Form. Laurenti[2]) stellte diese Art auf Grundlage einer Angabe von Gessner[3]) auf, welche folgendermaassen lautet: »Memini tamen

1) F. Leydig, Ueber die Molche (Salamandrina) der württembergischen Fauna. Berlin 1868. S. 117.

2) J. Laurenti, Specimen medicum, exhibens synopsin reptilium etc. Viennae 1768, pag. 42.

3) C. Gessner, Historiae animalium Liber II qui est de quadrupedibus oviparis. Francofurdi, ex officina typographica Johannes Wecheli, impensis Roberti Cambieri. 1586. p. 82. — Leydig meint, Lib. II S. 82 sei von Bibron und Duméril und Anderen falsch citirt. Ich finde aber in der mir zur

aliquando in 'alpibus reperire unam hujus generis, quae tota erat fusca, absque splendore, corporis forma alioqui simili, cauda brevi, ut etiam lacerti aquatici, quos nostri *Wassermollen*, id est salamandras aquaticas vocant, de quibus supra privatim scripsi.«

Ich entnehme nun Leydig, dass die Gessner'sche Salamandra fusca vielfach (z. B. durch Prinz Bonaparte, dann Genè, Bibron und Duméril, de Belte) mit Geotriton fuscus identificirt worden ist. Gegen diese Auffassung wendet sich Leydig mit Recht, da Geotriton gar nicht in den Alpen existirt. Andere (Schreiber)[1]) erklären Gessner's Salamandra fusca für ein in Spiritus verbleichtes Exemplar der Salamandra atra. Dies wäre ja möglich. Ich kann mich aber der Leydig'schen Anschauung, welche in der Salamandra fusca das Weibchen des Triton taeniatus in der Tracht seines Landaufenthaltes erblickt, nicht anschliessen. Ich habe nämlich einmal eine wirkliche Salamandra fusca gefunden, von derselben Lokalität bei Serneus, aus welcher ich Hunderte der gewöhnlichen Salamandra atra ans Licht beförderte und mitten in Gesellschaft dieser, ihnen in allen Stücken gleichend, von ihnen nur durch die lichtbraune Färbung unterschieden. Ich glaube, dies Exemplar nicht anders deuten zu können, als ein besonders schwach pigmentirtes, also unvollständig albinotisches! Dergleichen Individuen scheinen sehr selten zu sein, da Niemand sonst ihrer Erwähnung thut. Nur bei Wiedersheim finde ich die Angabe[2]) dass er einmal einen grösseren Embryo gefunden habe, welcher vollkommen albinotisch war und nur am Epiphysenende des Gehirns (Parietalorgan) eine Ansammlung von schwarzem Pigment besass.«

Verfügung stehenden Frankfurter Ausgabe mit diesem Citat vollkommen in Uebereinstimmung die betreffende Stelle ebenfalls S. 82; Leydig hatte die ältere Züricher Ausgabe von 1554 zur Disposition, in welcher auf S. 75 die betreffende Stelle enthalten ist.

1) Schreiber, Herpetologia europaea. Braunschweig 1875. S. 73.

2) R. Wiedersheim, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte von Salamandra atra. Archiv f. mikroskop. Anat. 1890, Bd. 36 S. 471 Anmerk.

Albinotische Larven der Salamandra maculosa erwähnen Fischer-Sigwart[1]) und Landois[2]) und neuerdings Spengel.

Ich gehe nun dazu über, genauer die Lage des Embryo im Fruchthälter zu schildern, welche sich bei Eröffnung der trächtigen weiblichen Salamandra atra an dem im Uterus befindlichen lebenden Embryo leicht beobachten lässt. Schon frühere Untersucher (Schreibers) haben hervorgehoben, dass der im Allgemeinen mit seiner Längsaxe entsprechend der Längsaxe des Fruchthälters orientirte Embryo bald sein Kopfende der Kloakenmündung zuwendet, sodass es also mit Rücksicht auf das Mutterthier caudal gerichtet ist, bald die entgegengesetzte Lagerung zeigt, in welcher das Kopfende des Embryo dem Kopfende des Mutterthieres zugekehrt ist. Diese letztere craniale Lagerung des Kopfendes fand ich ungleich häufiger, unter 24 darauf protokollirten Fällen 19 mal. Es kommt vor, dass innerhalb desselben Mutterthieres der Kopf des Embryo der einen Seite cranial, der anderen Seite caudal orientiert ist. Ja, man kann nicht selten durch die Uteruswandungen hindurch wahrnehmen, dass eine vollständige Drehung des Embryo aus der ursprünglichen Lage in die entgegengesetzte erfolgt. Man könnte glauben, es seien die mit dem Kopfende caudal orientirten Embryonen gerade die grössten zur Geburt reifen. Das kommt wohl zuweilen vor, aber gerade die grössten von mir beobachteten Embryonen, welche unmittelbar vor dem Ausschlüpfen waren (von 43, 46 bezw. 47 mm totaler Länge incl. des Schwanzes) zeigten craniale Lagerung des Kopfes. Letztere ist also die bei weitem häufigere. In beiden Fällen aber ist der mit Flossensaum versehene Schwanz gegen den Körper zurückgebogen, zuweilen sogar mit einer zweiten Knickung versehen (Schreibers).

Die prachtvollen blutrothen, zierlich mit Seitenfiedern besetzten Kiemen sind ebenfalls bedeutenden Lageveränderungen unterworfen. Im Allgemeinen ist innerhalb des Uterus meist das

1) H. Fischer-Sigwart, Das Thierleben im Aquarium. Mittheil. d. Aargauischen naturf. Ges. 1889, Bd. 5 S. 79.

2) H. Landois, Westfalens Thierleben. 3. Bd. Die Reptilien, Amphibien und Fische. Paderborn 1892. S. 130.

erste Paar nach vorn und unten, das zweite Paar nach oben, das dritte Paar nach hinten gerichtet; doch kann für die erste und zweite Kieme das Verhältniss sich umkehren, der Art, dass die erste dorsal, die zweite ventral gerichtet ist. Auch kann man sich leicht davon überzeugen, dass während des Lebens die Kiemen innerhalb des Dotterbreies häufig ihre Lage wechseln, sich bald innig der Uterinwand anlegen, bald mehr in die Tiefe tauchen. In der letzten Periode der Trächtigkeit ist bekanntlich der Dotterbrei von der Larve aufgezehrt, dann liegen die Kiemenfäden in grösserer Ausdehnung an.

Leider standen mir jüngere Stadien nicht zur Verfügung. Meine Beobachtungen beginnen erst von der Zeit, in welcher der eine bevorzugte Embryo ohne Hülle frei im Dotterbrei gelegen ist und reichen von dieser Zeit bis zur Vollendung der intrauterinen Entwickelung. Sowohl im Juni wie im Oktober traf ich in ein und derselben Serie sowohl kleinere Embryonen (bis 20 mm abwärts) in reichlichem Dotterbrei, andererseits nahezu reife bis zu einer Grösse von 48 mm. Mit Rücksicht auf die Function der Kiemen ist es von einigem Interesse, gleichzeitig den Grad ihrer Ausbildung zu constatiren. Ich fand folgende Maasse.

Datum	Rumpflänge	Schwanzlänge	Ganze Länge	Grösste Länge des äusseren Kiemen (3. Kieme)	
	des Embryo				
4. October	13,5	8	21,5	3,5	reichl. Dotterbrei
24. »	13,5	8	21,5	8	
4. »	14,5	8	22,5	3,5	
17. »	—	—	32	15	wenig D.-Br.
5. »	27	16	43	10	Kein Dotterbrei
5. »	28	18	46	12	
September	28	18	46	8	
29. October	29	18	47	11	
—	29	20	49	11,5	

Leider sind diese Messungen[1]) noch zu spärlich, um näher in die Einzelheiten eingehen zu können. Eines aber geht deut-

1) Wenn Clemens (P. Clemens, Die äusseren Kiemen der Wirbelthiere. Anat. Hefte Bd. 5 Heft 1 (14. Heft), Dec. 1894, S. 53) von 6 cm langen »Larven« von Salamandra atra spricht, so beruht dies wohl auf einem Irrthum. Die grössten intrauterin von mir gefundenen Larven maassen 5 cm!

lich daraus hervor, dass die Länge der Kiemen noch eine sehr beträchtliche ist bei den grössten Embryonen, die nahezu geburtsreif sind. Dass aber diese grossen Embryonen nahezu die Grösse der kleinsten frei lebenden schwarzen Salamander erreicht haben, konnte ich leicht constatiren. Die kleinsten der letzteren, welche ich aus den Verstecken hervorzog, hatten nur 53 mm Gesammtlänge (33 Rumpf, 20 Schwanz). Es geht aus jenem Verhalten der Kiemen also hervor, dass sie auch in der letzten dotterbreifreien Periode vollkommen functionsfähig sich erhalten haben und erst kurz vor der Geburt oder auch wohl erst in Folge derselben rasch einen Schrumpfungsprocess durchmachen.

Die Höhe ihrer Entwicklung erreichen sie aber bei 32 mm langen Embryonen, die noch von reichlichem Dotterbrei umgeben sind.

Mit Rücksicht auf Wiedersheim's Anschauungen will ich hier gleich hervorheben, dass ich in dem weissgelben, an der Luft sich intensiver gelb färbenden Dotterbrei rothe Blutkörperchen nicht habe finden können, ebensowenig habe ich mich von der Existenz von Blut-Extravasaten in der letzten dotterbreifreien Periode überzeugen können. Der Uterus erscheint in dieser letzten Periode stärker geröthet und lässt auch noch einige Zeit nach der Geburt diese starke Injection erkennen, eine Untersuchung der Blutgefässe ergibt aber stets ein vollkommen geschlossenes Blutgefässnetz, wie ich dies unten an der Hand der Fig. 1 weiter ausführen werde.

Der Dotterbrei ist eine rahmige, fadenziehende Masse. Bringt man ihn in Wasser, so spinnt er sich beim Verrühren leicht zu sehr feinen Fäden aus und erst allmählich gelingt eine gleichmässige Vertheilung des Dotters. An den Berührungsstellen von Dotterbrei und Wasser bilden sich Membranen, die sich auf Zusatz von Kochsalzlösung wieder lösen. Von Formelementen zeigt der Dotter: 1. Dotterplättchen von derselben Form, wie sie in den reifen Eierstockseiern vorkommen, 2. Fettkügelchen, beide von den verschiedensten Grössen. An den unten zu beschreibenden Schnittpräparaten nimmt man ferner noch kernhaltige, zellige Elemente vereinzelt wahr, welche aber

nicht den rothen Blutkörperchen gleichen, wie sie in den geschlossenen Gefässbahnen der Uteruswand gefunden wurden. Die rothen Blutkörperchen sind überall an meinen Schnitten dadurch scharf charakterisirt, dass der elliptische Kern in einiger Entfernung von dem scharf gezeichneten Contur der Zellenoberfläche umgeben wird, während die zu jenen anderen Kernen gehörigen Protoplasmaleiber entweder wie zerflossen erscheinen oder wenigstens unscharf und unregelmässig begrenzt sind. Auch Form und Bau der Kerne ist total verschieden. Auf Zusatz von Eisessig treten im Dotter membranöse Gerinnungen ein; innerhalb der ausgeschiedenen Membranen zeigen sich bei mikroskopischer Untersuchung feinste Körnchen eingebettet in eine glashelle Substanz. Bemerkenswerth ist, dass der Dotter der reifen Ovarialeier nicht fadenziehend ist, auch auf Zusatz von Essigsäure nicht gerinnt bezw. Niederschläge bildet. Daraus folgt, dass diese glasige, durch Essigsäure füllbare, fadenziehende Substanz (Mucin?) erst im Eileiter, bezw. Fruchthälter den zerfliessenden Eiern sich beimischt. Frisch aus dem Uterus herausgenommene jüngere Embryonen zeigen sich in Folge dieser eigenthümlichen Dotterconsistenz nicht selten noch von einer rahmartigen, fester anhaftenden Dotterschicht überzogen.

Es ist hier der Ort, der von mehreren Beobachtern erwähnten zweiten Embryonen innerhalb eines Fruchthälters zu gedenken. Derartige Funde finden sich erwähnt bei Schreibers, Czermak, Siebold, Fatio und Wiedersheim. Bald handelt es sich (in seltenen Fällen) noch um einen lebenden kleineren Embryo neben dem normalen grossen (Wiedersheim), gewöhnlich aber um abgestorbene, die als verkümmert (Czermak) oder geradezu als missgebildet (von Siebold) beschrieben werden. Nach Fatio dient auch dieser absterbende zweite Foetus dem begünstigten zur Nahrung. Ich werde, um Umschreibungen zu vermeiden, letzteren künftig als Haupt-Embryo, die ersteren, mögen sie verkümmert oder missgebildet oder noch am Leben sein als Neben-Embryonen bezeichnen.

Ich selbst habe an vier Exemplaren analoge Funde gemacht, die aber zum Theil sehr eigenthümlicher Natur waren.

Ich werde desshalb zunächst die einzelnen Befunde der Reihe nach beschreiben:

1. 10. Oktober 1887. Gefangen Anfang September im Kanton Glarus. Links: nur ein Haupt-Embryo von 33 mm Gesammtlänge in spärlichem, mehr flüssigem Dotter. Rechts: 35 mm lange, spindelförmige Uterinanschwellung mit Dotterbrei strotzend gefüllt und innerhalb dieses nur ein kleiner abgestorbener Embryo von 9 mm Länge, missgebildet, ohne äussere Kiemen. Kein Hauptembryo. Die Thatsache, dass hier reichlich Dotterbrei den kleinen verkümmerten Embryo umgibt, macht es höchst unwahrscheinlich, dass hier ein Haupt-Embryo dennoch vorhanden gewesen, aber schon geboren sei; denn die zur Geburt reifen Stadien sind, wie oben bereits hervorgehoben wurde, nicht mehr von Dotterbrei umgeben. Die wahrscheinlichste Deutung ist also die, dass im vorliegenden Falle der Haupt-Embryo aus unbekannten Gründen in der Entwicklung zurückgeblieben und frühzeitig abgestorben ist.

2. 17. Oktober. Gefangen Anfang September im Kanton Glarus. Links: Cranialwärts vom 32 mm langen Haupt-Embryo, der nur noch von spärlichem Dotter umgeben ist, liegt ein kleiner, schärfer, abgegrenzter Haufen schmutziggelben Dotters. Neben dem Haupt-Embryo aber im caudalen Ende des Uterus befindet sich nebst etwas eingedicktem orangegelben Dotter ein kleiner rudimentärer Embryo von 6,5 mm. Der rechte Uterus desselben Thieres, der einen wohlausgebildeten lebenden Haupt-Embryo durch seine Wand hindurch erkennen liess, wurde sammt dem Inhalt in Pikrinsäure fixirt, in Alkohol gehärtet, mit Boraxcarmin in toto gefärbt, in Celloidin eingebettet und dann durch Herrn Dr. Mehnert in eine lückenlose am cranialen Ende beginnende Reihe von 569 Querschnitten zerlegt.

Es ergab sich nun bei der Durchmusterung der Schnittserie, dass neben dem cranialwärts orientirten Haupt-Embryo ein sehr merkwürdig gebildeter Neben-Embryo vorhanden war, dessen Lage auf der dorsalen rechten Seite des Haupt-Embryo, die bei 16 facher Vergrösserung entworfene Uebersichtszeichnung Fig. 3 bei h (S. 362) getreu wiedergibt. In Fig. 1 ist der Querschnitt dieses

Nebenembryo bei stärkerer Vergrösserung gezeichnet, aus der die asymmetrische Lage des Medullarrohrs, sowie die auffallend grosse Chorda deutlich zu erkennen sind. Besonders auffallend

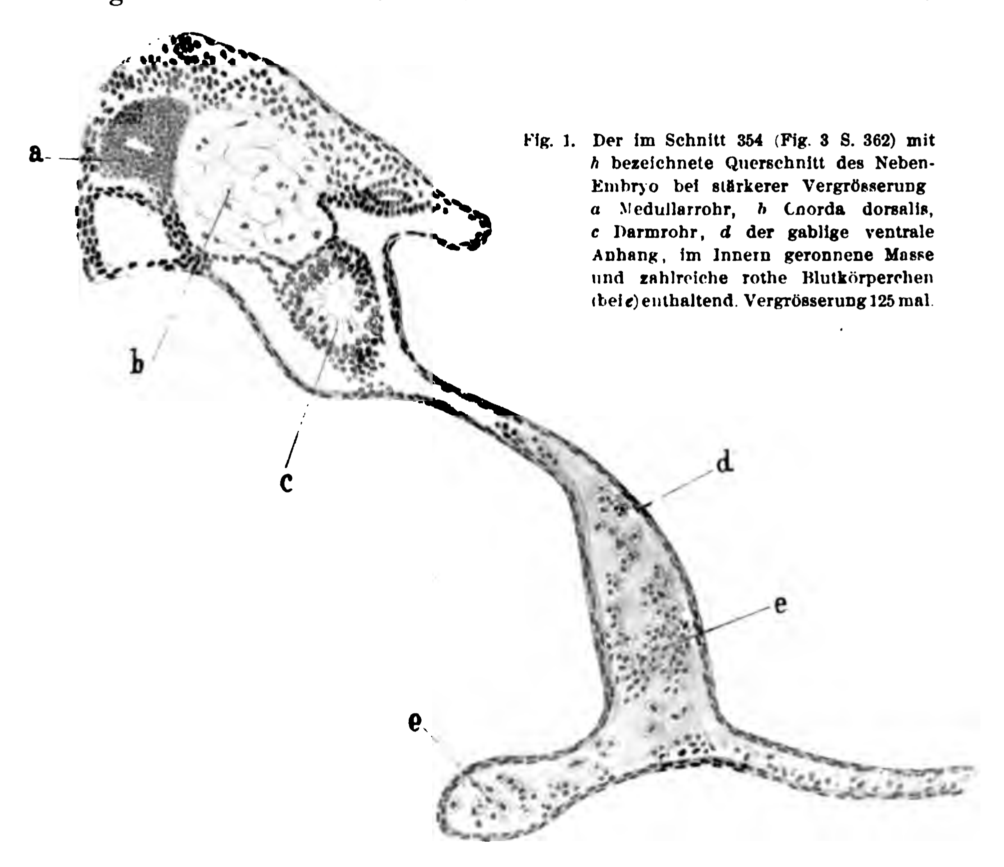


Fig. 1. Der im Schnitt 354 (Fig. 3 S. 362) mit *h* bezeichnete Querschnitt des Neben-Embryo bei stärkerer Vergrösserung *a* Medullarrohr, *b* Chorda dorsalis, *c* Darmrohr, *d* der gablige ventrale Anhang, im Innern geronnene Masse und zahlreiche rothe Blutkörperchen (bei *e*) enthaltend. Vergrösserung 125 mal.

ist der ventrale in zwei divergirende Zipfel auslaufende Anhang. Die erste Spur dieses Neben-Embryo, seine Schwanzspitze, beginnt im Schnitt 263, aber erst im Schnitt 523 findet sich sein äusserstes Kopfende. Der Nebenembryo liegt also mit dem Kopfende umgekehrt wie der Haupt-Embryo, caudalwärts, und erscheint auf 260 Schnitten, woraus sich die gesammte Länge des Neben-Embryo auf 13—14 mm berechnet. Trotz dieser ansehnlichen Grösse ist der betreffende Neben-Embryo zur Vollendung seiner Entwicklung in Folge seiner merkwürdigen inneren Organisation unfähig, zum baldigen Untergang bestimmt.

rahmigen, fadenziehenden, gelblichweissen Dotterbreies ein abgeplattetes ellipsoidisches Ei von 4 mm grösstem Durchmesser, das bei makroskopischer Betrachtung keine Spuren von Entwicklung erkennen lässt: es ist eingeschlossen von einer Eihülle ähnlich der die Embryonen der Salamandra maculosa umhüllenden.

4. 10. Oktober. Gefangen bei Klosters Anfang September. Der rechte Uterus war leer, der linke enthielt einen gelben Dotterkörper von etwa 4 mm Durchmesser. Die grössten Eierstockseier maassen in diesem Falle nur 2 mm.

Es ergibt sich aus vorstehenden Mittheilungen über die »Neben-Embryonen«, dass dieselben in verschiedenen Stadien der Entwicklung neben dem Haupt-Embryo gefunden werden können, sowohl als scheinbar einfache noch nicht weiter entwickelte und noch mit Hülle versehene Eier, als auch als weit entwickelte Embryonen, welche aber in ihrer teratologischen inneren Organisation sich als zu frühem Untergang prädestinirt zu erkennen geben. Es kommt aber in manchen Fällen auf einer Seite überhaupt nicht zur Ausbildung späterer Embryonalstadien, wie rechts im Fall 3, links im Fall 4, wo nur ein scheinbar unentwickeltes, wohlerhaltenes Ei sich im Dotterbrei befindet und rechts im Fall 1, wo ein kleiner, abgestorbener, missgebildeter Embryo in reichlichem Dotterbrei liegt.

Ich will nicht die Möglichkeit bestreiten, dass derartige absterbende Neben-Embryonen bei ihrem Zerfall zur Ernährung des Haupt-Embryo mit verwendet werden können, wie dies von früheren Autoren behauptet wird. Beweise dafür habe ich aber nicht gefunden. In allen selbst beobachteten Fällen waren sowohl die etwa im Uterus vorhandenen Eier, als die Neben-Embryonen scharf individuell abgegrenzt, zeigten keine Andeutung, als wenn sie sich im Dotterbrei auflösen würden. So muss ich mich denn zu der Ansicht hinneigen, dass diese »Neben-Embryonen« und »Uterineier« bei der Geburt des Haupt-Embryo ebenfalls nach aussen befördert werden und zwar entweder schon als abgestorbene Gebilde oder zum alsbaldigen Absterben bestimmt.

Hiermit bin ich zur Frage der Ernährung des Haupt-Embryo überhaupt gelangt. Ausser den beiden von Czermak unterschiedenen Stadien 1. Embryonen noch innerhalb der im Eileiter gebildeten Embryonalhülle, 2. Embryonen frei innerhalb des aus den übrigen zerflossenen Eiern stammenden Dotterbreies, muss man noch ein drittes Stadium nothwendig unterscheiden, in welchem der Dotterbrei verschwunden ist, die Embryonen aber noch durch längere (10—12 mm lange) Kiemen ausgezeichnet, zu ihrer definitiven Grösse heranwachsen. Ich habe nur über Stadium 2 und 3 eigene Erfahrungen und werde also meine Angaben darauf beschränken.

Die jüngsten, von reichlichem Dotterbrei umschlossenen Embryonen, welche mir zu Gebote standen, massen nach der auf S. 351 gegebenen Zusammenstellung total 21—22 mm mit einer maximalen Kiemenlänge von 8 mm. Wir haben ferner oben gesehen, dass dem mit den längsten gemessenen Kiemenfäden (15 mm Länge) versehenen Embryo von 32 mm bereits nur noch wenig Dotterbrei zur Verfügung stand. Man kann also etwa annehmen, dass ein wenig grössere Embryonen, wohl von 40 mm Gesammtlänge an über keine erheblichen, frei im Uterus liegenden Dotterreste mehr verfügen. Es folgt daraus, dass wenn auch in der ersten Periode der bevorzugte Embryo vom Material des eigenen Dottersackes zehrt, in der zweiten Periode aber von dem zerflossenen Material der übrigen nicht begünstigten Eier, vom periembryonalen Dotterrahm, in der dritten Periode, in welcher der Embryo mindestens noch um 10 mm wachsen muss (40—50 mm), ganz andere Ernährungsbedingungen eintreten müssen. In der zweiten Periode wird der vorhandene Dotterbrei direkt verschluckt, wie man dies leicht an Querschnittsserien derartiger Larven im Einzelnen studiren kann. Ich fand, wie Wiedersheim, Dotterbrei sogar in den Lungenanlagen; die Nasenhöhlen, in welchen Wiedersheim ebenfalls Dotter zu constatiren vermochte, waren an meinen Exemplaren frei; dagegen fand ich nicht selten die Mundhöhle mit Dotterbrei erfüllt. Aber von einem massenhaften Austritt rother Blutkörperchen aus den Gefässen der

Uterinschleimhaut, von der Existenz eines »Blut-Eibreies« habe ich mich nicht überzeugen können. Ich fand, wie unten noch speciell erörtert werden soll, das Epithel des Fruchthälters, sowie seine Blutgefässe vollständig intakt. Auch in der dritten Periode, in welcher der Dotterbrei geschwunden ist, fand ich nie ein Blut-Extravasat, stets geschlossene Blutbahnen in der Uterinwand (Fig. 2). Ein Blutextravasat hätte hier schon bei makroskopischer Untersuchung auffallen müssen. Man muss also bei der Deutung der Ernährungs- und Respirationsverhält. nisse der Embryonen von einer Blutbeimengung als Ernährungsmaterial, von zerfallenen rothen Blutkörperchen als Sauerstoffträgern für den Embryo, als Vermittler der Respiration desselben absehen, und wird dies um so lieber thun, als es ja unseren physiologischen Vorstellungen wohl kaum entspricht, zerfallene rothe Blutkörperchen noch als Sauerstoffträger, als Vermittler der Athmung zu denken. Auffallend ist es auch, dass gerade in der Periode, in welcher der Dotterbrei, also nach Wiedersheim der Blut-Eierbrei in reichlichster Menge vorhanden ist, die Kiemen noch nicht das Maximum ihrer Entwicklung erreicht haben, dass dies vielmehr erst am Schluss dieser Periode stattfindet und dass in der dritten Periode die Kiemen durchaus nicht in ihrer Entwicklung denen der ersten Hälfte der zweiten Periode nachstehen. Es folgt daraus für die Function der äusseren Kiemen des Embryo wenigstens soviel, dass sie ihre Function nicht ausschliesslich durch Eintauchen in einen Dotterbrei (nach Wiedersheim »Blut-Eibrei«) erfüllen können, da sie ja noch wohlentwickelt in der letzten Periode, in welcher der Dotterbrei verschwunden ist, gefunden werden. Man wird also ihre Function am besten verstehen können, wenn man von ihren Beziehungen zum Dotterbrei zunächst ganz absieht, vielmehr ihre Beziehungen zur Uterinwand näher ins Auge fasst. Als günstigstes Stadium für die Beurtheilung der Kiemenfunction wird sich offenbar dasjenige herausstellen, welches an der Schwelle zwischen zweiter und dritter Periode steht. Von demselben Thier, in dessen linkem Uterus ein Embryo von 32 mm mit 15 mm grösster Kiemenlänge sich befand, ist der rechte Uterus sammt

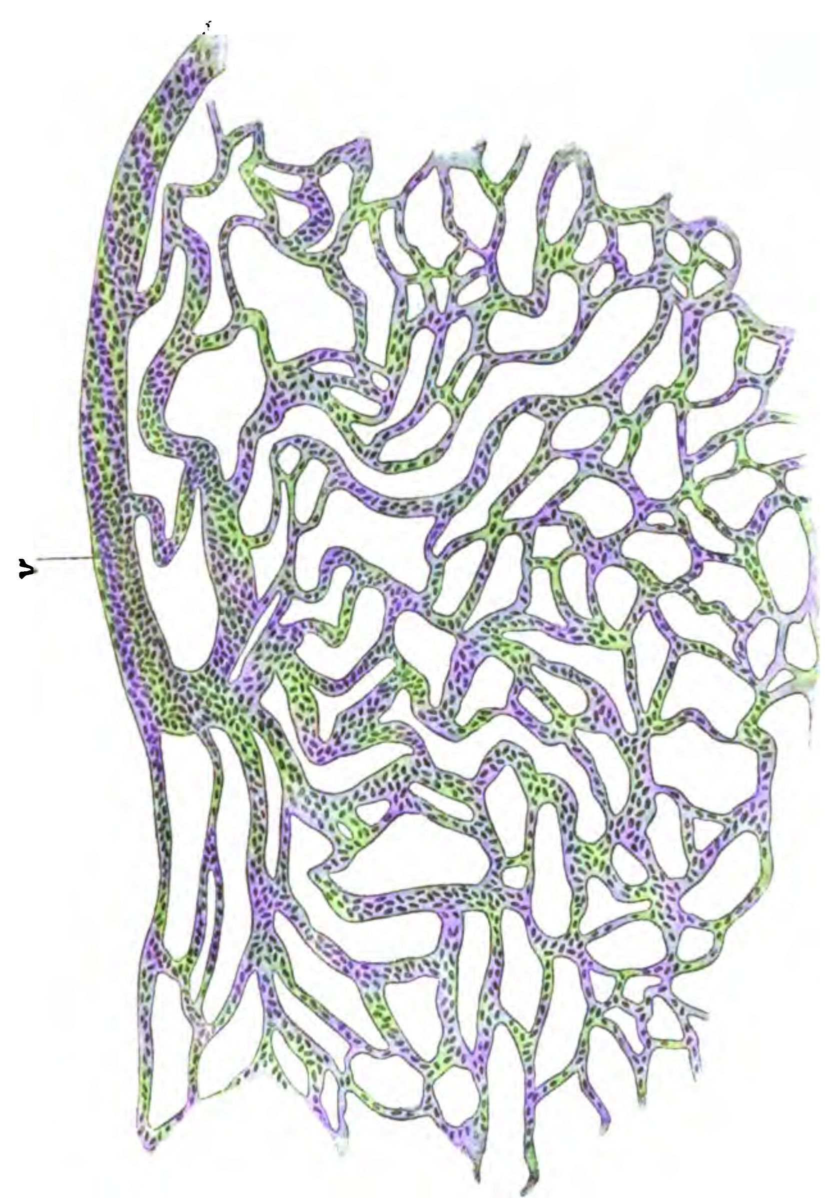


Fig. 2. Capillarnetz der Uterin-Schleimhaut einer trächtigen Salamandra atra aus der dritten Periode. Bei *V*, am linken Rande der Zeichnung, eine Vene. Sämmtliche Gefässe sind strotzend mit Blutkörperchen gefüllt, deren Kerne in der Zeichnung wiedergegeben sind. Vergrösserung 100 mal.

Inhalt, wie schon oben (S. 354) erwähnt wurde, in Serienschnitte zerlegt worden. Bereits oben habe ich die auf den gleichzeitig vorhandenen Neben-Embryo bezüglichen Verhältnisse genauer geschildert. Hier erübrigt es, genauer den Haupt-Embryo in seinen Beziehungen zur Uterinwand und letztere selbst zu beschreiben. Ich lege dieser Beschreibung Schnitt Nr. 354 der

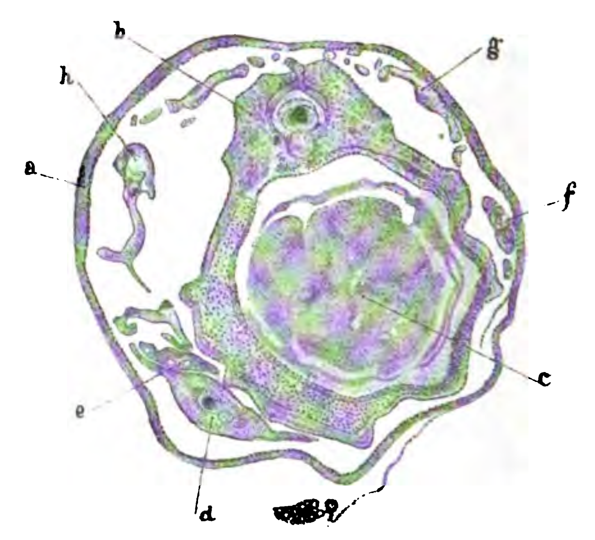


Fig. 3. Querschnitt durch den gesammten rechten Fruchtsack einer trächtigen Salamandra atra, mit Inhalt: *a* Wand des Uterus, *b* Querschnitt des Hauptembryo, in welchem man Chorda, Medullarrohr, knorplige Wirbelbogen etc. unterscheidet, *c* verschluckter Dotter im Magen, *d* quergeschnittener Schwanz des Hauptembryo, *e* rechte, *f* linke vordere Extremität, *g* Durchschnitt durch eine äussere Kieme, welche unmittelbar der Uterinwand anliegt. Zahlreiche andere Durchschnitte von Kiemenkörpern und Kiemenfäden liegen besonders an der dorsalen Seite des Hauptembryo. Schnitt 354 der Serie. Vergrösserung 16 mal.

Serie zu Grunde (Fig. 3), in welchem man den Uterusraum mindestens zu zwei Drittheilen von dem Querschnitt des Rumpfes des Haupt-Embryo ausgefüllt sieht. Man erkennt in der bei 16facher Vergrösserung in ihren Conturlinien aufgenommenen Zeichnung die wesentlichsten Grundzüge der Organisation des Embryo: knorplige Wirbelbögen, Medullarrohr, Chorda; vor Allem fällt der grosse, weite Darmkanal auf, in welchem eine mächtige, verschluckte Dottermasse sich befindet. Was ich gleich hier besonders hervorheben möchte, ist das Vorhandensein zahlreicher, gut tingirter Zellkerne in dieser Masse, welche ein-

zeln, zerstreut oder in Gruppen gefunden werden. Dieselben rühren aber nicht, wie ich nochmals betonen möchte, von rothen Blutkörperchen her; unten werde ich auf ihre Herkunft näher einzugehen haben. Bei *d* liegt neben dem Rumpf, auf dessen ventraler rechter Seite der Querschnitt des Schwanzes mit dorsalem und ventralem Flossensaum. Er deckt die bei *e* befindliche rechte vordere Extremität, welche im Metacarpus-Gebiet quergeschnitten ist, während die linke vordere Extremität bei *f* bereits die Querschnitte isolirter Finger zeigt. Bei *h* befindet sich der Durchschnitt des bereits ausführlicher beschriebenen Neben-Embryo. Die übrigen noch vorhandenen Querschnitte, dorsal und seitlich vom Rumpf des Haupt-Embryo sind die Durchschnitte von Kiemenfäden. Ich mache besonders auf den mit *g* bezeichneten Kiemenfaden-Durchschnitt aufmerksam, der auf eine grosse Strecke der Uterinwand unmittelbar anliegt. Diese Lagerung ist bei Durchmusterung der Serie ausserordentlich häufig zu finden. Sie soll gleich an der Hand einer bei stärkerer Vergrösserung entworfenen Abbildung eines anderen Schnittes genauer beschrieben werden. Zuvor aber seien noch einige Bemerkungen über die Lage der Kiemendurchschnitte zum Embryo auf den anderen Schnitten der Serie nachzutragen. Die dem Eileiter benachbarten ersten 62 Durchschnitte der Serie zeigen keine Kiemen. Mit Schnitt 63 beginnen, an Zahl zunehmend, zunächst auf der ventralen Seite des Embryo, der hier auf dem Durchschnitt Gehirn, Augen und Mundhöhle zeigt, Kiemenfäden aufzutreten. Mit Schnitt 123 bemerkt man auch auf der dorsalen Seite des Embryo Kiemendurchschnitte, bald auch an den Seiten; die ventralen nehmen nun aber ab und verschwinden bei Schnitt 213 gänzlich. Hier tritt die erste Spur der Schwanzspitze auf, anfangs mehr ventral, dann aber immer mehr die rechte Seite des Embryonalkörpers bedeckend. Bei Schnitt 242 erscheint die vordere Extremität, um mit den letzten Durchschnitten der Finger bei Schnitt 389 zu verschwinden. Nun lagern sich seitliche Kiemenfäden auch zwischen Schwanz und Körper. Während die Querschnitte der vorderen Extremität caudal mit denen

der Finger aufhören, beginnen die der hinteren Extremität im Schnitt 442 mit den Zehen. Daraus folgt, dass die vorderen Extremitäten nach hinten, die hinteren nach vorne gerichtet sind.

Die Wandungen des Uterus zeigen nicht an allen Stellen das gleiche Verhalten. Die Schnittserie, aus der die Figg. 1, 3 und 4 in Abbildung wieder gegeben sind, beginnt noch im Eileiter, dessen dicke Wand, die von Wiedersheim (S. 472) in ihrem feineren Bau beschrieben ist, auf ihrer inneren Oberfläche zahlreiche einfache und complicirte, hohe und niedrige Längsfalten bildet. In der Nähe der Uterinanschwellung entsteht in Folge einer eigenthümlichen Anordnung der Längsfalten auf dem Querschnitt ein dreistrahliger Raum, dessen Wandungen wiederum durch niedrigere Längsfalten complizirt werden. Das Lumen erscheint hier völlig leer, enthielt also wahrscheinlich während des Lebens eine Flüssigkeit, die zu Niederschlägen keine Veranlassung gab. Die drei Zipfel des Lumen bezeichne ich mit Rücksicht auf die spätere Lage des Embryo als den dorsalen rechten und linken. Die beiden letzteren sind mit ihren Enden etwas ventral gelegen. Schon im 4. Schnitt der Serie erscheint auf der ventralen Seite des dreistrahligen Kanals ein neues, zunächst noch vollständig abgegrenztes Lumen, in welchem im 8. Schnitt die erste Spur des Kopfendes vom Embryo tangential getroffen zu sehen ist. Im 9. Schnitt fliesst dieses Nebenlumen mit dem Hauptlumen zusammen, so dass das letztere dadurch einstrahlig wird. Bald (Schnitt 11) ragt der Embryo auch in das Hauptlumen hinein, erfüllt (Schnitt 18) die rechte und linke Kammer. Nur der dorsale Strahl erhält sich noch länger frei vom Embryo; erst bei Schnitt 38 wird auch er in das Cavum uteri einbezogen. Seine ursprüngliche Stelle bleibt aber noch lange durch stärkere Falten charakterisirt. Die ventrale Seite des Cavum uteri ist von hier an meist faltenfrei, während die dorsalen und lateralen Theile fast auf allen Schnitten noch niedrige Falten erkennen lassen. Aus diesen Befunden folgt die interessante Thatsache, dass das Cavum uteri des trächtigen Thieres nicht eine einfache, gleichmässige, spindelförmige Erweiterung des Eileiters darstellt, sondern einseitig ausgeweitet

ist, cranial sogar noch eine kurze, blindsackartige Fortsetzung besitzt, welche der ventralen Seite des Embryo entspricht und in die das äusserste Stirnende des Embryo hineinragt. Ganz analog verhält sich das caudale Ende der Uterinanschwellung. Schnitt 549 enthält die letzte Spur des Embryo. Bei 551 beginnt von der Seite, welche dem Rücken des Embryo entspricht, also entgegengesetzt dem Blindsack am Kopfende des Fruchthälters eine Ausweitung sich zu entwickeln und zwar in eine starke Muskelmasse hinein, welche schon vom Schnitt 519 an als einseitige Verdickung der Uterinmuskulatur auf dem Querschnitt zu erkennen war. Die Ausweitung hat sich im Schnitt 558 ganz abgeschnürt und ein sternförmiges Lumen bekommen. Das Cavum uteri aber findet sich noch drei Schnitte, also 0,15 mm weiter caudal, wo es blind endigt. Es ergibt sich aus dieser Schilderung, dass auch eine kurze caudale Blindsackbildung des Uterus besteht.

Was nun den feineren Bau der Uteruswand selbst betrifft, so ist zunächst hervorzuheben ihre schon von Wiedersheim betonte Verdünnung während der Trächtigkeit. In Schnitt 307 betrug die Dicke der Uterinwand gegenüber der ventralen Seite des Embryo 56 μ, gegenüber der dorsalen 88 μ. In Schnitt 217 mass ich ventral 64, dorsal 56 μ Dicke. Von letzteren kamen 32 auf die Musculatur, 16 auf die bindegewebige Mucosa, 8 auf das Epithel. Die Dicke des einschichtigen Epithels ist nicht überall die gleiche. Als grösste Dicke fand ich gegenüber der rechten Seite des Embryo 15 μ in der Höhenentwicklung. Gewöhnlich sind die Epithelzellen kubisch und 10 μ hoch und breit, zeigen einen nahezu kreisförmigen basal gelegenen Kern, der einen schmalen Oberflächensaum des Zellkörpers frei lässt. Letzterer ist gegen das Uteruslumen scharf abgegrenzt. Nirgends fand ich Unterbrechungen im Epithel, welche auf das von Wiedersheim beschriebene Austreten rother Blutkörperchen hätten bezogen werden können. In seltenen Fällen war das Uterusepithel stärker abgeplattet, nur 8 μ hoch, bis 16 μ breit mit einem in der Richtung des letzteren Durchmessers langgestreckten Kerne. Es scheinen diese Verschiedenheiten in der Höhe des Uterus-Epithels

auf eine Plasticität desselben zurückzuführen zu sein. Je nach dem Grade der Ausdehnung des Uterinschlauches wird es platter oder höher werden. Nun ist aber der Uterinschlauch nie gleichmässig dilatirt oder collabirt, sondern je nach der Lage des Embryo werden einige Theile durch die dickeren Parthien des vorderen Rumpfabschnittes stärker hervorgetrieben, stärker gespannt werden, während andere schlaffer den weniger voluminösen Theilen anliegen; so werden an einem und demselben Uterus Verschiedenheiten in der Dehnung der Wand und somit in der Höhe des Epithels zu Stande kommen müssen. — Auf der Höhe der oben beschriebenen aus dem Eileiter sich fortsetzenden Längsfalten des cranialen Fruchthälterabschnitts ist das Epithel ausgesprochen cylindrisch, bis 24 μ hoch. Eine sichere Entscheidung zu treffen in Betreff der Frage, ob das Epithel Flimmerhärchen trägt oder nicht, ist an Schnittpräparaten oft sehr schwer. Ich werde auf diese Schwierigkeit weiter unten bei der Besprechung des Kiemenepithels genauer einzugehen haben. An meinen Schnitten durch den trächtigen Uterus ist von Flimmerhärchen nichts zu erkennen. Ebenso zeigte sich das Epithel frisch untersucht nicht wimpernd, während das Epithel des Eileiters ausgesprochene Flimmerbewegung erkennen liess. An der Muscularis vermochte ich mit Ausnahme des cranialen und caudalen Endes der Uterinanschwellung nur Ringmuskeln zu unterscheiden: an den beiden bezeichneten Stellen deuteten an der Oberfläche der Ringfasern gelegene quergetroffene Kerne auf eine dünne Lage von Längsmuskelzellen. Die Ringmuskulatur zeigte sich aber überall gut entwickelt. Eine gesonderte Submucosa vermochte ich nicht zu unterscheiden. Die ganze bindegewebige Mucosa war ja auf eine nur 16 μ dicke Schicht reducirt, welche nur in den Längsfalten eine grössere Dicke erreichte. In diese geht die Muscularis nicht hinein.

Die Schleimhaut des Fruchthälters ist ausserordentlich reich an Gefässen. Die zahlreichen Capillaren liegen dicht unter dem Epithel, die grösseren Gefässe etwas tiefer. Die beste Vorstellung von dem ausserordentlichen Gefässreichthum erhält man natürlich an Flächenansichten injicirter Präparate.

Auch diese beweisen überall das Geschlossensein der Blutbahn. Besonders instructiv sind Präparate, in welchen die natürliche Injection mit Blut erhalten ist, wie das in Fig. 2 abgebildete, in welchen die Capillaren und Venen eine strotzende Füllung mit Blutkörperchen erkennen lassen, letztere aber nirgends frei im Gewebe, sondern stets nur innerhalb der Blutbahn gefunden werden. Die Maschen des Capillarnetzes sind oft sehr eng, die Weite der Capillaren selbst nimmt nach den venösen Abflüssen allmählich zu.

Es ist also das mütterliche Blut von dem Inhalt des Fruchthälters nur durch eine dünne Schicht eines einfachen Pflasterepithels getrennt, welche noch dazu bei stärkerer Flächenspannung der Uterinwand auf eine minimale Dicke reducirt werden kann. Es bedarf also gar nicht einer Gewebszerreissung, eines Austritts von Blut in das Cavum uteri; diese muss ich vielmehr, wie ich schon wiederholt bemerkt habe, entschieden in Abrede stellen. Das mütterliche Blut steht vielmehr dem Embryo für Ernährung und Athmung in der geschilderten Anordnung in ergiebigster Weise zur Disposition, mindestens so ergiebig, wie das Blut der Gefässe eines trächtigen Uterus vom Schwein oder Pferd den zahlreichen innig an- und eingelagerten reich vascularisirten Zotten des Chorion. Damit bei Salamandra aber analoge Bedingungen erfüllt werden, bedarf es eigener Organe des Embryo, welche sich längere oder kürzere Zeit der gefässreichen Oberfläche der Uterinschleimhaut innig anzuschmiegen vermögen, mit dem in letzterer circulirenden Blut in Stoffaustausch zu treten vermögen, insbesondere durch ihre feinere Organisation befähigt sind, den Sauerstoffbedarf des Embryo dem mütterlichen Blut zu entnehmen. Diese physiologisch den Chorionzotten der genannten Thiere analogen Organe sind die prachtvollen äusseren Kiemen der Salamanderlarve, deren feineren Bau und Beziehungen zu der Uterinwand ich noch zu beschreiben habe.

Da dieser feinere Bau aber bereits von Clemens[1]) im Allgemeinen genauer beschrieben ist, der sich auch mit den

1) P. Clemens, Die äusseren Kiemen der Wirbelthiere. Anat Hefte Bd. 5 Heft 1 (14. Heft). Dec. 1894.

äusseren Kiemen unserer Salamandra atra eingehend beschäftigt und die gesammte Literatur sorgfältig berücksichtigt, so kann ich mich hier kürzer fassen. Vor Allem habe ich nicht nöthig, genauer auf die äussere Configuration der äusseren Kiemen einzugehen. Dieselben bestehen bekanntlich aus einem platten blattartigen Kiemenkörper, der an jedem Rande bis zur Spitze mit feinen ungetheilten Kiemenfäden von cylindrischer oder kegelförmiger Gestalt besetzt ist. Bei jüngeren Embryonen ist der Kiemenkörper relativ schmaler, die Kiemenfäden relativ länger und zugleich feiner, als bei älteren. Bekannt ist die Anordnung der Hauptgefässe in der Urodelenkieme. Die ventral gelegene Arterie und die dorsale Vene entsprechen etwa der Mittelrippe eines mit seitlichen Fiederchen besetzten Blattes, geben unter nach vorn offenen spitzen Winkeln Seitenzweige ab, welche theils in ein Oberflächen-Capillarnetz des Kiemenkörpers sich auflösen, theils sich zu den Kiemenfäden begeben, derart, dass mehrere der letzteren ein gemeinsames Seitenästchen der Hauptarterie besitzen können. Von der Existenz des von Clemens beschriebenen Nervenstämmchens und der Längsmuskelbündel kann man sich leicht überzeugen. Jedes der letzteren besteht nur aus wenigen quergestreiften Muskelfasern. Auf den Kiemennerven, sowie auf die Pigmentzellen der äusseren Kiemen gehe ich nicht näher ein. — Im übrigen besteht das Gewebe der äusseren Kiemen aus einem zwischen den zahlreichen Gefässen ausgesponnenen reticulären Bindegewebe mit weiten Maschenräumen und einem sehr interessanten Epithel, das ich alsbald für Kiemenkörper und Kiemenfäden im Zusammenhang behandeln werde.

Der Blutstrom in den Kiemenfäden, den man leicht am lebenden Thier studiren kann, ist ein äusserst zierlicher, regelmässiger. Aus den Seitenästen der Hauptarterie der Kieme dringt in jedes Kiemenfädchen ein arterielles Aestchen von bereits capillarem Bau an dem proximalen Rande des Kiemenblättchens innerhalb des bindegewebigen Stromas und dicht unter dem Epithel bis zur Spitze des Fadens vor, um hier einfach in das capillargebaute venöse Gefäss, das in

analoger Weise am distalen Rande zur Basis des Fadens verläuft, umzubiegen. Während ihres Verlaufes innerhalb des Kiemenfadens sind die beiden Randgefässe durch eine Anzahl ebenfalls unmittelbar unter dem Epithel gelegener querer Capillaren verbunden. Der Reichthum der Kiemenfäden an Blutgefässen ist ein ganz ausserordentlicher. In manchen Zuständen der Kiemen erscheint Gefäss neben Gefäss und bei Blutkörperchenfüllung der letzteren die Kiemenfäden strotzend von Blut. Es ist dies ein Zustand, den ich als contrahirten Kiemenfaden bezeichnen möchte, der Faden ist dann stark verschmälert, ohne in der Länge eine Aenderung erfahren zu haben, von relativ hohem Epithel bedeckt, das Zwischengewebe zwischen den dicht gelagerten Blutgefässen durch letztere mehr oder weniger verdeckt. Von Muskelfasern, welche diese Contraction etwa bewerkstelligt hätten, konnte ich ebenso wenig wie Clemens in den Kiemenfäden etwas wahrnehmen. Ich sah aber an lebenden Embryonen diesen »contrahirten Zustand« direct aus dem anderen während des Lebens gewöhnlicheren hervorgehen. Letzterer, den ich als den »geschwellten« bezeichnen will, ist auch in der Querschnittsserie, welche ich in dieser Arbeit meiner speciellen Beschreibung zu Grunde gelegt habe, der gewöhnliche. Histologisch gibt er sich dadurch zu erkennen, dass entsprechend einer ansehnlichen schon makroskopisch sichtbaren Verbreiterung und Verdickung der Kiemenfäden das innerhalb des Epithels befindliche Stroma über einen ungleich grösseren Raum vertheilt ist. Die Blutgefässe haben sämmtlich ihre subepitheliale Lage bewahrt, aber zwischen ihnen spannt sich durch den Stromaraum ein zellenhaltiges weitmaschiges Netz feinster Bindegewebsbälkchen; die Anordnung dieser Bälkchen ist, wie ich an frischem Material constatirte, oft eine ausgesprochen senkrecht zur Axe des Fadens orientirte, also quere[1]. Die ansehnlichen innerhalb der ganzen Kieme unter einander communicirenden Hohlräume erscheinen

1) Eine analoge Anordnung zeigen die faserigen Theile der bindegewebigen Axe in dem Endstück eines Kiemenfadens von einer sehr jungen Triton-Larve, welche Leydig (Die Hautdecke und Hautsinnesorgane der Urodelen. Morphol. Jahrb. Bd 2, 1876, Fig. 23) abgebildet hat.

frischvollkommen wasserklar, sind also wohl mit einer der Lymphe verwandten Flüssigkeit erfüllt. An Schnitten fixirter Präparate fand ich häufig, namentlich innerhalb des Kiemenkörpers, feinkörnig geronnene, durch Karmin leicht tingirte Massen, die aber durch den Mangel an Dotterplättchen und Fettkügelchen die Meinung, als seien sie etwa durch die Thätigkeit der Kiemen selbst aus dem umgebenden Dotterbrei aufgenommen, widerlegten. Nie habe ich auch bei wiederholter Untersuchung der Kiemenfäden lebender Embryonen eine derartige Aufnahme geformter Elemente in das Innere der Kiemenfäden constatiren können, und stimme hierin mit Wiedersheim überein[1]). Nur einmal fand ich eigenthümliche Körnchen-Einlagerungen im Epithel der Kiemenfäden eines lebend untersuchten Embryo. Leider habe ich bisher wegen mangelnden neuen Materials diese Beobachtung nicht wiederholen können. Im Innern der Kiemen waren aber auch in diesem Falle keine geformten Dotter-Elemente vorhanden. — Der geschwellte Zustand der Kiemenfäden entspricht also einem solchen, in welchem alle Bindegewebsinterstitien mit Lymphe prall gefüllt sind. Welche Kräfte ihn in den »contrahirten« umwandeln, vermag ich nicht bestimmt zu sagen. In einem Falle schien es mir, bei Untersuchung einer lebenden Larve, als wenn die queren Bindegewebsbälkchen sich direct verkürzten und dadurch die Verschmälerung hervorriefen. Es war diese Erscheinung um so deutlicher, als sie auf die Kiemenfadenspitze beschränkt sein konnte. Man hat dabei nicht nöthig, an eine sonst sehr unwahrscheinliche active Contraction der queren Bindegewebsbälkchen zu denken. Geht man von dem stark geschwellten Stadium aus, so sind offenbar in Folge

1) Nach Dohrn (Studien zur Urgeschichte des Wirbelthierkörpers. IV. Mittheil. aus der zoolog. Station zu Neapel 1884, Bd. 5 S. 137—140) findet sich in den Wurzeln und Stämmen der hinteren Kiemenvenen bei Selachier-Embryonen »eine durch Karmin gelbröthlich gefärbte Masse«. Er fand sodann, »dass die ganzen äusseren Kiemenfäden mit einer Dotteremulsion angefüllt waren, in welcher die Blutkörperchen nicht nur suspendirt waren, sondern von der jedes sich angefüllt zeigte«. Er folgert aus dieser Beobachtung eine ernährende Function der äusseren Kiemenfäden. Es wären neue, besonders auf die Function gerichtete Untersuchungen über diese interessanten Organe sehr erwünscht.

der starken Erweiterung der Zwischenräume jene Fäden im Zustande starker Dehnung, bei Nachlassen der Lymphfüllung werden sie sich wieder verkürzen müssen. Bei dieser Annahme wäre der vorhandene intrabranchiale Lymphdruck das causale Moment der Veränderungen im Volum der Kiemenfäden. Nimmt man an, dass der Hauptstrom aus den äusseren Kiemen nach dem Körper der Larve zu durch irgend ein Moment, z. B. durch Verbiegungen des Wurzelstückes bei den so häufigen Lageveränderungen der Kiemen gehemmt ist, so muss sich der geschwellte Zustand ausbilden, bei Nachlass des Hindernisses aber kann entweder eine Ansaugung der Kiemenlymphe in den Körper des Embryo in Folge von Druckdifferenzen erfolgen oder es kann durch Verkürzung der Längsmuskeln des Kiemenkörpers eine Verkürzung des letzteren bewirkt werden, welche wohl eine Entleerung der im Kiemenkörper befindlichen Lymphe zur Folge hat. Ein Rückströmen in die Kiemenblättchen dürfte dabei wohl kaum eintreten, da die letzteren bei der Contraction des Körpers zusammengeschoben werden; einige werden dabei, durch äusseren Druck comprimirt, ihre Lymphe ebenfalls entleeren, andere werden in Folge des Zusammenschiebens gerade in ihrem Mündungsgebiet verengt werden und somit geschwellt bleiben. Bedenkt man ferner, dass bei den Gesammtbewegungen des Kiemenkörpers die Kiemenfäden je nach den Widerständen sich biegen oder abplatten werden, so sind sehr viele Momente vorhanden, welche die Lymphfüllung der Kiemenfäden und damit ihr Volum beeinflussen. Thatsächlich kann man an einer und derselben Kieme die Kiemenfäden in sehr verschiedener Form antreffen, bald einfach cylindrisch mit abgerundeter Spitze, bald an der Basis schmal, nach der Mitte aber sich verbreiternd, also spindelförmig, bald mit breiterer Basis und sehr schmalem Spitzenstück.

Ist schon nach dieser Richtung das Studium der Kiemen unserer Larve physiologisch von grossem Interesse, so wächst letzteres, wenn man schliesslich noch die merkwürdigen Verhältnisse berücksichtigt, welche das Epithel der Kiemen darbietet. Clemens[1]) liefert eine genaue Beschreibung desselben.

1) P. Clemens, Die äusseren Kiemen der Wirbelthiere. Anat. Hefte Bd. 5 Heft 1 (14. Heft). Dec. 1894.

Er betont (S. 54 ff.) die geringe Dicke des Epithels des Kiemenkörpers: »es ist zweischichtig, zudem ist noch die obere Schicht, besonders an der Aussenfläche, beträchtlich abgeplattet.« Das Epithel der Kiemenfäden findet er bald ein-, bald zweischichtig; gegen die Spitze hin wird »das Epithel mehrschichtiger, die Kiemenfäden scheinen manchmal nur aus Epithel zu bestehen.« Über einen etwaigen Cilienbesatz der Kiemen macht Clemens keine eigenen Angaben, sondern citirt Wiedersheim's negativen Befund, welcher (S. 477 Anmerkung) sich folgendermaassen äussert: »Ein Flimmerepithelium habe ich auf den Kiemenbüscheln nicht wahrgenommen«. Bemerkenswerth ist aber, dass Clemens (S. 46) bei frischer Untersuchung der Kiemen von Salamandra maculosa »an den Kiemenfäden, nie am Kiemenkörper, deutlich zahlreiche Büschel längerer Flimmerhaare« in Übereinstimmung mit Leydig[1]) fand. Die Bewegung dieser Cilien ist nach Clemens »nach aussen« gerichtet. Leidig's Textangaben beziehen sich übrigens auf die Kiemen von Triton, die Figur speciell auf das Ende eines Kiemenfadens einer »sehr jungen Larve« von Triton.

Sehr auffallend erscheint aus diesen Angaben, dass zwar auf den Kiemenfäden von Triton (Leydig) und Salamandra maculosa (Clemens) Flimmerepithel vorhanden sein soll, auf denen von Salamandra atra aber nach Wiedersheim nicht.

Wiedersheim scheint die Kiemen der Larven des schwarzen Salamanders nur an Schnitten, nicht aber am lebenden Thiere untersucht zu haben. An Schnitten ist es ausserordentlich schwer, die ausserordentlich zarten Cilien, die sich schwer conserviren lassen, wahrzunehmen. Es geht hier wie mit dem von Pfitzner[2]) bei noch nicht ganz ausgetragenen Larven von Salamandra maculosa beschriebenen Wimperbesatz der Epidermis, welcher dem gestrichelten Cuticularsaum derselben aufsitzt. Alle von

1) F. Leydig, Die Hautdecke und Hautsinnesorgane der Urodelen. Morphol Jahrb. Bd. 2, 1876, S. 302 Fig. 23. — Derselbe, Ueber die Molche (Salamandrina) der württembergischen Fauna. Berlin 1868. S. 25 des Sep.-Abdr.

2) W. Pfitzner, Die Epidermis der Amphibien. Morphol. Jahrb. 1880, Bd 6 S. 485.

Pfitzner versuchten Reagentien, selbst schwache Osmiumsäure zerstören die Härchen sofort; letztere sind »nur an der lebenden Larve oder an frischen Hautstücken mit Zusatz von Wasser« wahrzunehmen.

Gerade so nun, wie Pfitzner am Körper der Larven von Salamandra maculosa, finde ich in Übereinstimmung mit den Verhältnissen bei Triton und Salamandra maculosa an den Kiemenfäden von Salamandra atra stets Wimperepithel! Dasselbe ist aber ausserordentlich wechselnd in seinen Erscheinungsformen. Ist der Kiemenfaden geschwellt, das Epithel also gedehnt, so sitzen lange äusserst feine vergängliche Flimmerhärchen auf einer sehr platten Epithelzelle. Im sog. contrahirten Zustande wird der Zellkörper der Flimmerepithelzellen bedeutend höher und zugleich schmäler; das Epithel erscheint nun als ein kubisches Flimmerepithel. Wir haben es hier also mit einer sehr ausgesprochenen Plasticität des Epithels zu thun. Die Richtung des Flimmerstromes geht an den Kiemenfäden von der Basis zur Spitze. Clemens meint wohl dasselbe, wenn er diese Flimmerung an den Kiemenfäden von Salamandra maculosa als »nach aussen« gerichtet beschreibt.

Eine wichtige Frage gilt der Verbreitung des Flimmerepithels. Nach Clemens beschränkt es sich bei den Larven des gefleckten Salamanders auf die Kiemenfäden, fehlt dem Kiemenkörper. Ganz dasselbe constatirte ich für die Larven von Salamandra atra. Nun sind aber die jüngeren Stadien der äusseren Kiemen durch relativ schmalen Kiemenkörper und relativ lange Kiemenfäden ausgezeichnet, während an den Kiemen der Föten meines dritten Stadiums (nach Schwund des Dotterbreies) der blattartige Kiemenkörper bedeutend dominirt, die Kiemenfäden namentlich gegen die Spitze der Kieme hin bedeutend verkürzt, wie geschrumpft erscheinen. Dadurch wird es bedingt, dass die jüngere Kiemenform über den grössten Theil ihrer Oberfläche Flimmerung zeigt, die schmale Axe ausgenommen, während die älteren Kiemen, die grösstentheils aus dem breiten platten Kiemenkörper bestehen, grösstentheils nicht flimmern, sondern nur an den relativ kurzen Kiemenfäden ein

Flimmerkleid tragen, das noch dazu, wie ich mehrfach constatirte, nur auf das periphere Ende der Kiemenfäden beschränkt sein kann. Zuweilen schien es mir, als wenn Theile der lebenden Kiemenfäden an ein und derselben Stelle je nach den Phasen der Schwellung oder Contraction der Kiemenfäden bald Flimmer- bald Pflasterepithel gezeigt hätten, sodass ich geneigt war, eine direkte Verwandlung des Flimmer- in Platten-Epithel anzunehmen. Doch hat es mir seither leider an Material gefehlt, die Richtigkeit dieser Beobachtung zu prüfen, die ja von vornherein nicht unwahrscheinlich ist, wenn wir uns daran erinnern, dass im embryonalen Körper Flimmerepithel so häufig als Vorläufer eines nicht flimmernden epithelialen Überzugs gefunden wird[1]). Jedenfalls scheint mir auch für die Kiemen der Larve des schwarzen Salamanders festzustehen, dass das Flimmerepithel in jüngeren Stadien eine grössere Verbreitung besitzt, wenigstens im Wurzelgebiet der Kiemenfäden später durch Pflasterepithel ersetzt wird.

Was nun endlich das nicht flimmernde Epithel des Kiemenkörpers betrifft, so zeigt die Durchmusterung der Schnittserie im Allgemeinen in Übereinstimmung mit den Angaben von Clemens das Epithel an der dem Embryo zurückgekehrten Innenfläche der Kieme, welche morphologisch ihre ventrale Fläche ist, dicker, als an der entgegengesetzten Aussenfläche. In Fig. 4 ist das Epithel der Innenfläche mehrschichtig, 28 μ dick, lässt 3 Reihen

1) Ich erinnere hier an das Flimmerepithel des embryonalen Oesophagus (E. Neumann. Flimmerepithel im Oesophagus menschlicher Embryonen. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 12), an die von Haycraft and Carlier (Note on the transformation of ciliated into stratified squamous epithelium as a result of the application of friction. Quarterly journal of micr. science. February 1890) beschriebenen Verhältnisse des Trachealepithels der Katze, an die interessanten Angaben von Simon und Susanna Phelps Gage (Changes in the ciliated areas of the alimentary canal of the Amphibia during development and the relation to the mode of respiration. Proceedings of the American association for the advancement of science. Vol. 39, 1890) über das Vorkommen von Flimmerepithel im Darmtractus der Amphibien und später theilweisen Ersatz durch Pflasterepithel. Ein besonders schönes Beispiel von Umwandlung von Flimmerepithel in Plattenepithel beschreibt Maas (Zur Metamorphose der Spongilla-Larve. Zool. Anzeiger 1889, Bd. 12 S. 483) vom Ektoderm der Spongilla-Larven und gibt davon instructive Abbildungen.

kugliger Kerne von 10 μ Durchmesser über einander erkennen. Das Epithel der Aussenfläche besteht dagegen aus einer einfachen Lage äusserst platter Epithelzellen von 4 μ Dickendurchmesser, deren Kerne in der Richtung der Oberfläche lang gestreckt sind und in dieser Richtung 16 μ messen. Zwischen diesen Extremen finden sich vielfach Übergänge (Fig. 4); es kann das flache Epithel der Aussenseite unregelmässig zweischichtig sein, indem ebenfalls in der Richtung der Oberfläche gestreckte, aber etwas kürzere Kerne sich über und neben einander verschoben zeigen. Die isolirten im Uterusraum befindlichen Schnitte der Kiemenfäden (Fig. 4) zeigen meist diese Form des Epithels, zuweilen sogar noch stärkere Epithelbedeckung. Nirgends aber fand ich diese Kiemenfädenenden nur aus Epithel bestehend, wenn man nicht sich durch Tangentialschnitte der Seiten- oder Endfläche täuschen lässt. Wenn nun auch im Allgemeinen der Befund eines dickeren Epithellagers für die innere dem Embryo zugekehrte Kiemenfläche das gewöhnliche ist, so kann sich dies bei Verlagerungen der Kiemen geradezu umkehren. Es kann, wie dies besonders leicht der ersten Kieme geschieht, deren ursprünglich ventrale Fläche nach aussen, ihre dorsale nach innen gerichtet sein. In diesem Falle ist die dickere Epithelschicht nach aussen gerichtet, falls sie sich nicht unmittelbar an die Uteruswand anlegt. Es kann aber auch nur ein Theil des Kiemenblattes sich umbiegen. In diesem Falle zeigt die nach aussen gerichtete, der Uteruswand unmittelbar anliegende Strecke der ursprünglich inneren (ventralen) Fläche ein äusserst niedriges einfaches Plattenepithel, die entgegengesetzte dagegen ein mehrschichtiges Epithel. Es wird bei dieser Anordnung die ursprünglich mehr concave Fläche convex und in Folge dessen gespannt, die entgegengesetzte concav und in Folge dessen zu einer mehrschichtigen Lage zusammengeschoben.

Für die Biologie der Salamanderlarve hat nun die Thatsache das grösste Interesse, dass jedesmal die auf kürzere oder längere Strecken der Innenfläche des Uterusepithels sich anschmiegenden Flächen des Kiemenkörpers ein äusserst flaches Pflasterepithel zeigen. In Fig. 4 liegt ein Kiemenblatt mit dem

grössten Theil seiner Fläche dem Uterusepithel unmittelbar an; nur an einer Stelle (zwischen a und d) findet sich ein kleiner Zwischenraum, der mit Dottermaterial gefüllt war. Die Enden

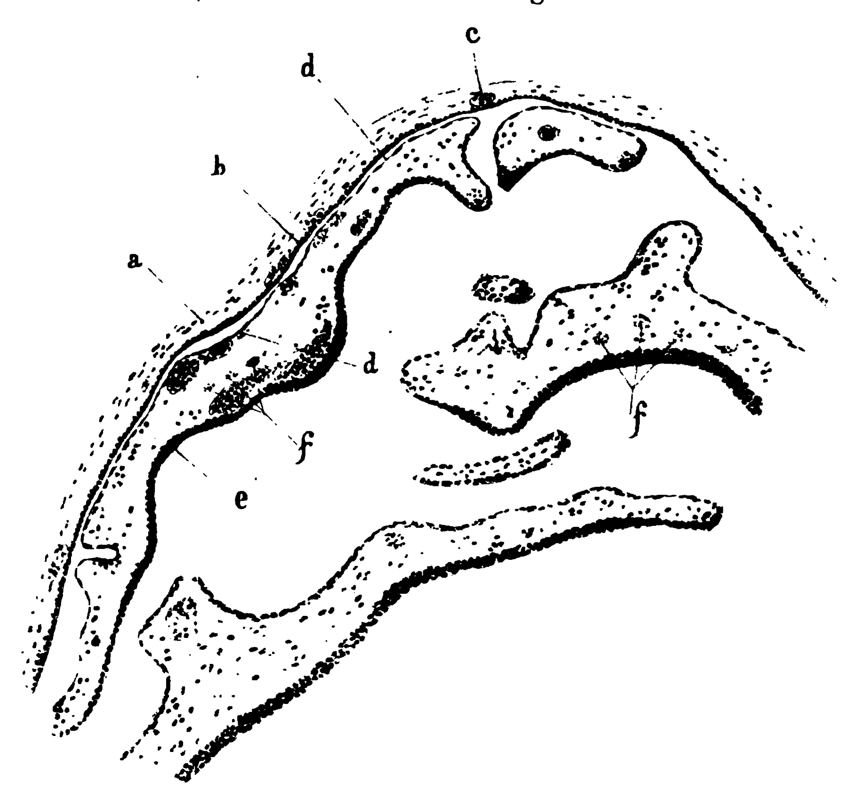


Fig. 4. Uteruswand mit anliegender äusserer Kieme. In der Uteruswand: *a* Muskulatur, *b* Epithel, *c* Capillaren der Schleimhaut. In der anliegenden äusseren Kieme erkennt man zahlreiche Durchschnitte mit Blutkörperchen erfüllter Blutgefässe, ausserdem bei *d* das dünne Epithel der Aussenfläche, bei *e* das dickere Epithel der Innenfläche der Kieme, *f*, *f* Muskelbündel. Theile anderer Durchschnitte von äusseren Kiemen sind ebenfalls in der Figur enthalten. Schnitt 247 der Serie. Vergrösserung 110 mal.

dieses Querschnittes, die Kiemenfäden selbst, liegen hier ebenfalls nicht der Wand an.

An den Stellen nun aber, wo eine innige Aneinanderlagerung von Kiemenblatt und Uteruswand stattfindet, ist das Blut der Larve von dem der mütterlichen Uteringefässe nur durch eine

sehr dünne zweischichtige Epithellage (Uterusepithel und Kiemenepithel) von höchstens 12 μ Dicke und die äusserst dünnen Capillarmembranen getrennt. Es liegen hier also ausserordentlich günstige Verhältnisse nicht nur für einen Gasaustausch, sondern auch für Resorption flüssiger Substanzen aus dem mütterlichen Blute vor. Die äusseren Kiemen der Embryonen von Salamandra atra sind zugleich Athmungs- und Ernährungsorgane. In ersterer Hinsicht ist aber hervorzuheben, dass nicht die mit Flimmerepithel bedeckten Kiemenfäden als direkte respiratorische Organe betrachtet werden können, sondern die mit niedrigstem Pflasterepithel bekleideten Aussenflächen der Kiemenkörper. Ueberall, wo wir es mit einer Aufnahme von Sauerstoff bei den Wirbelthieren zu thun haben, sind die eigentlich respiratorischen Epithelien äusserst platt, flimmerlos, die der Luftwege aber flimmernd. Hier in unserem Falle hat ebenfalls eine Arbeitstheilung stattgefunden. Die Flimmerhaare der Kiemenfäden sorgen durch ihre Bewegung dafür, dass das die Kiemenblätter umspülende Medium stets erneuert wird, und dafür ist ihre Bewegungsrichtung nach der Spitze der Kiemenfäden besonders günstig. Diese umtreibende Wirkung der Cilien der Kiemenfädenepithelien wird besonders wichtig sein in dem zweiten Stadium der Embryonalentwicklung, in welchem der Embryo rings von Dotterbrei umgeben ist. Nimmt dieser ab, so wird die aus den mütterlichen Blutgefässen stammende Flüssigkeit einen theilweisen Ersatz liefern. Es wird nun von Vortheil sein, direkt die respiratorische Oberfläche, also das Kiemenblatt, zu vergrössern, weil dem vermuthlich gesteigerten Sauerstoffbedürfniss der Larve günstigere Verhältnisse geboten werden müssen, der Art wie sie durch direktes Anlegen des flachen Kiemenblattes an das Uterusepithel gegeben sind. Dementsprechend wird dann aber die Flimmerung der Kiemenfäden abnehmen können. Wir sehen dies ausgedrückt einerseits in der Kürze der Kiemenfäden bei den blattförmigen Kiemen, andererseits in der Beschränkung der Flimmerung auf die Spitze des Kiemenfadens. Ich glaube, dass diese Ansichten, welche ich hier ausspreche, einer experimentellen Prüfung zugänglich sein dürften.

An der nutritiven Function der Kiemen zweifeln wird aber wohl Niemand, der gesehen hat, wie diese prachtvollen Organe während der zweiten Periode in den Dotterbrei tauchen, in diesem ihre Lage verändern und allseitig von ihm umspült werden können, in welch' innige Beziehung sie schon in derselben zweiten Periode, besonders aber in der dritten zu der Uteruswand treten. Zwar habe ich ebensowenig wie Wiedersheim aus dem Dotter stammende, geformte Elemente in ihnen wahrnehmen können, aber die stärker tingirbaren geronnenen Massen, welche ich vielfach im Innern des Kiemenkörpers constatiren konnte, deuten doch wohl auf eine Aufnahme von gelösten Eiweissstoffen, die in analoger Weise wie die durch die Darmzotten erfolgende geschehen dürfte. Schliesslich sei noch hervorgehoben, dass auch ich die Möglichkeit einer respiratorischen Function des Flossensaums des Schwanzes nicht in Abrede stelle.

Ich habe oben wiederholt hervorgehoben, dass ich einen Austritt rother Blutkörperchen in das Cavum uteri nicht wahrgenommen habe und dass ich desshalb mich der von Wiedersheim ausgesprochenen Ansicht über die Athmung der Larven von Salamandra atra nicht anschliessen könne. Nun habe ich aber sowohl in dem von der Larve verschluckten Dotterbrei, als in dem im Cavum uteri befindlichen, deutlich tingirbare, echte Zellkerne einzeln oder zu Gruppen vereinigt nachweisen können. Jeder, der an Schnitten durch den trächtigen Uterus mit Inhalt diese Kerne und ihre Zellkörperreste mit den rothen Blutkörperchen vergleicht, wird sofort zu der Ueberzeugung gelangen, dass man es nicht mit den letzteren zu thun hat (vergl. darüber S. 353). Was sind aber diese Kerne? Woher stammen sie? Um diese Frage zu beantworten, muss ich auf die erste Entwicklung der Eier von Salamandra atra und auf die Frage des Ortes ihrer Befruchtung eingehen.

Nach Schreibers gelangen 20 und mehr, nach Fatio 10 bis 25, nach v. Siebold sogar 50–60 reife Eier rasch hintereinander in den Eileiter und sodann in den Uterus. Meine eigenen Erfahrungen auf diesem Gebiet beschränken sich darauf, dass ich im Eierstock von schwarzen Salamandern, die ich

Anfang September im Canton Glarus gesammelt hatte, im Lauf des Oktobers mehrfach 40—50 grosse Eier von etwa 2,5 mm Durchmesser constatiren konnte, aber nur in den Thieren, deren Uterus vollkommen leer war, während bei gleichzeitig gefangenen und untersuchten Weibchen mit trächtigem Uterus nur sehr kleine, unreife Eier im Ovarium vorhanden waren. Bemerkenswerth ist, dass bei denselben Thieren mit nahezu reifen Ovarialeiern, aber leerem Uterus die Siebold'schen Receptaculum-Schläuche reichlich lebhaft sich bewegende Spermatozoen enthielten[1]; nie gelang es mir aber bisher, Spermatozoen im Uterus oder Oviduct aufzufinden. Wenn ich nun auch aus der Zeit dieses Befundes nicht Schlüsse ziehen kann auf die Zeit des Eintritts der Ovarialeier in den Oviduct, da recht wohl die reifen Eier noch den Winter hindurch im Ovarium verweilen könnten, so scheint mir daraus doch wenigstens soviel hervorzugehen, dass innerhalb eines Ovariums gleichzeitig 40—50 Eier zur Reife gelangen können.

Wie und wo geschieht nun die Befruchtung der Eier? Werden sie sämmtlich bei ihrem Eintritt in den Eileiter befruchtet oder erst im Uterus oder wird nur, wie Siebold annimmt, das zuerst in den Uterus und dann an sein caudales Ende gelangte Ei von den Spermatozoen erreicht, die aus der benachbarten Kloake ihren Weg dahin gefunden haben. Von keinem Belang kann es bei der Entscheidung dieser Frage sein, dass ich bisher weder im Uterus noch Eileiter Spermatozoen gefunden habe, da jedenfalls die Zeit, in welcher dies geschieht, nur eine sehr kurze sein wird, mir aber nur Salamander aus Juni, September und Oktober zur Disposition standen. Aber auch andere Forscher sind bisher noch nicht über Vermuthungen hinausgegangen, nachdem einmal Siebold durch den Nachweis lebender Spermatozoen in den Receptaculum-Schläuchen den strikten Beweis für eine innere Befruchtung erbracht hatte. Nach

1) Ich fand aber auch innerhalb derselben Serie zu derselben Zeit reichliche Samenfäden im Receptaculum bei Weibchen mit noch trächtigem Uterus, andrerseits keine Samenfäden im Receptaculum bei Weibchen mit leerem Uterus, aber reifen Ovarialeiern.

v. Siebold wird nun ein Ei befruchtet und zwar erst nach dem Eintritt in den Uterus, die übrigen sollen unbefruchtet zerfallen. Schreibers[1]) äussert sich vorsichtiger folgendermaassen: »Zwanzig und mehr Eier sind nun in jedem Eiergange unbefruchtet oder bleiben wenigstens unentwickelt.« Czermak[2]) (S. 11) hält es für unwahrscheinlich, dass nur ein Ei befruchtet werde, redet etwas unklar davon, dass das begünstigte Ei sich wohl vor den anderen von vornherein durch seine feinere Structur unterscheiden möge. Fatio endlich (vgl. die S. 345 citirte Stelle) lässt ebenfalls den Ort der Befruchtung unentschieden, nimmt im Uebrigen an, dass nur einige Eier befruchtet werden, alle übrigen nicht, und präcisirt dies an einer anderen Stelle dahin, dass nur drei bis vier Eier innerhalb jedes Uterus anfangs einige Spuren von Belebung (vivifaction) zeigen, dann aber zum Untergange bestimmt seien.

Im Allgemeinen erhält man aus der Litteratur den Eindruck, dass nur ein Ei, nämlich das, welches zum Hauptembryo wird, befruchtet werde und in diesem Falle wäre allerdings das Einfachste als Ort der Befruchtung das caudale Ende des Fruchthälters anzunehmen. Die Thatsache aber rudimentärer früh absterbender Neben-Embryonen veranlasst einige Autoren, so besonders Fatio, zu einer Einschränkung der Annahme, es werde nur ein Ei befruchtet. Nach ihm sind 3—4 Eier jederseits in dieser günstigen Lage, alle anderen bleiben aber unbefruchtet. Auch bei dieser Annahme läge es am nächsten, als Ort der Befruchtung das caudale Ende des Fruchthälters anzusehen.

Ich bin indessen zu einer anderen Anschauung gelangt, die ich durch Vergleichung der Entwicklungsverhältnisse der Salamandra atra mit denen der Salamandra maculosa gewann und

1) v. Schreibers, Ueber die spec. Verschiedenheit des gefleckten und des schwarzen Erd-Salamanders oder Molches und die höchst merkwürdige, ganz eigenthümliche Fortpflanzungsweise des letzteren. Isis von Oken. Jahrg. 1833, S 530.

2) J. J. Czermak, Beitr. zur Anatomie u. Physiologie des schwarzen Salamanders. Medic. Jahrb. des k. k. österr. Staates. Bd. 45 (N. F Bd. 36) Wien 1843.

die ich gleich dahin formuliren möchte, dass alle in den Ovidurt gelangenden Eier der Salamandra atra befruchtet werden und zwar im cranialen Ende des Oviduct, dass aber alle bis auf eines früher oder später in der Entwicklung zurückbleiben, um entweder frühzeitig zu zerfallen oder es noch zur Bildung kleiner Neben-Embryonen zu bringen.

Bekanntlich finden sich im Fruchthälter trächtiger Weibchen von Salamandra maculosa sehr häufig und bei den Trachten der verschiedensten Jahreszeiten zwischen den weit entwickelten von einer durchsichtigen Embryonalhülle eingeschlossenen lebenden Embryonen eigenthümliche etwa 5 mm grosse Dotterkörper, in Grösse und anderen Eigenschaften scheinbar mit den reifen Ovarialeiern übereinstimmend, nur von ungleich festerer Consistenz, so dass sie bei Herausnahme aus dem Uterus die Einwirkungen des Druckes von Seiten der vor und hinter ihnen liegenden Embryonen bewahren, als eigenthümlich eckige, häufig tetraedrische Körper sich isoliren lassen. Man ist nun wohl gewöhnlich bei der Betrachtung dieser gewiss allgemein bekannten Dotterkörper der Meinung gewesen, es handle sich um unbefruchtete Eier oder auch man hat sie als räthselhafte Gebilde nicht weiter beachtet. Eine genauere Untersuchung zeigt aber bald, dass sie mehr enthalten als einfachen Dotter. Zunächst lässt sich leicht nachweisen, dass sie von einer ganz ähnlichen Hülle umgeben sind wie die wohlentwickelten Embryonen selbst. Sodann bemerkt man bereits makroskopisch an einigen schwärzliche Stellen, bald frei auf der Oberfläche, bald in den Dotter versenkt und es gelingt leicht, schon makroskopisch zu zeigen, dass man es hier mit rudimentären missgebildeten und auf verschiedenen Stufen der Entwicklung abgestorbenen Embryonen zu thun hat. Ich habe mich aber nicht mit der makroskopischen Betrachtung begnügt. Serienschnitte der Abortiveier, wie ich diese Bildungen kurz nennen will, ergaben, dass die betreffenden Embryonen auf sehr verschiedenen Stufen der Entwicklung stehen geblieben, bezw. missgebildet sind. Ich fand neben einer wohlentwickelten Chorda einen das Medullarrohr repräsentirenden compacten Strang; im mundlosen Kopfgebiet war nichts von

Gehirnbläschen zu erkennen; letztere waren vielmehr durch mehr oder weniger compacte epitheliale Zellmassen ersetzt; daneben lag aber jederseits ein dicker, flacher Retinabecher, der in seiner sanften Mulde eine kugelige Krystalllinse beherbergte, aber seinen rudimentären Zustand durch Pigmentirung seiner leicht concaven, dem Licht zugekehrten Seite veranschaulichte.

Ein grosser Theil der Körperoberfläche war mit pigmentirten Zellen bedeckt. Mundhöhle und selbständig abgegrenzter epithelialer Darm fehlten; dagegen hatte hier ein festes, zellenreiches Bindegewebe eine Ausdehnung erreicht, wie sie normalen Embryonen nicht zukommt, die epithelialen Theile vielfach durchsetzend. Eine Durchsetzung mit lymphoiden Zellen, wie sie His[1]) und Giacomini[2]) bei missgebildeten menschlichen Embryonen der frühesten Entwicklungszeit nachgewiesen haben, findet sich hier nicht. Doch ist es möglich, dass die Untersuchung einer grösseren Reihe dieser Abortiveier auch nach dieser Richtung positive Resultate ergeben wird.

Ich unterliess es, die verschiedenen Formen dieser abortiven missgebildeten Embryonen eingehender zu untersuchen. Es genügte mir, für die mir gestellte Aufgabe den Nachweis führen zu können, dass sämmtliche der zwischen den normalen Embryonen vorhandenen »Dotterkörper« verschieden weit gehende Entwicklungszustände zeigten, also jedenfalls wie die übrigen normal sich entwickelnden Eier befruchtet waren. Bevor ich die Consequenzen hieraus ziehe, sei aber aus der älteren Literatur noch Einiges über diese Abortiveier nachgetragen. Ich finde sie bei Funk[1]) eingehend berücksichtigt, welcher auf Tafel 3 seines schön illustrirten Werkes in Fig. 11 ein noch nicht befruchtetes Ei aus der höchsten Gegend des Oviducts abbildet, Fig. 12 bis 24 aber verschiedene Entwicklungsstadien des be-

---

1) W. His, Offene Fragen der pathologischen Embryologie. Internat. Beiträge zur wissensch. Med. Festschr. f. R. Virchow, Bd. 1, 1891.

2) C. Giacomini, Die Probleme, welche sich aus dem Studium der Entwicklungsanomalien des menschlichen Embryos ergeben. Merkel und Bonnet, Ergebnisse der Anatomie u. Entwicklungsgeschichte. Bd. 4, 1894, erschienen 1895.

fruchteten Eies, die er dem Uterus entnommen hat und die sich dort zwischen den reifen normalen Embryonen befanden. Allerdings sagt dies Funk S. 32 nicht ausdrücklich, aber aus der Bemerkung »ovula plerumque triangularia vel quadrangularia esse, a foetibus vicinis prementibus conferas exempli gratia Tab. III Fig. 12 et 14« geht es deutlich hervor, dass diese Eier von Funk nichts Anderes sind als unsere Abortiveier. Funk glaubte aber in dem grösseren Theil derselben normale Entwicklungsstufen zu erkennen. Er untersuchte dieselben nur makroskopisch. Aber aus seinen Abbildungen geht wohl die Krüppelhaftigkeit seiner Embryonen zur Genüge hervor. Besonders interessant ist Fig. 23 wegen der eigenthümlichen gelappten, ventralen Anhänge, die vielleicht mit den von mir an einer rudimentären Larve von Salamandra atra beschriebenen pluteusartigen Fortsätzen der ventralen Seite verglichen werden dürfen. Überdies fand Funk[1]) nicht selten eigenthümliche rudimentäre Doppelembryonen. Es ist also nach allem sicher, dass die aus dem Uterus stammenden von Funk als normal beschriebenen Entwicklungsformen der Salamandra maculosa Abortivformen sind, rudimentäre verkrüppelte Embryonen der verschiedensten Zustände, identisch mit meinen Abortiveiern. Ich glaube auch nicht, dass das einzige von Funk abgebildete Eileiterei unbefruchtet war, sondern sich im Stadium der Furchung befand, ähnlich denen, welche zuerst von Russoni[2]) beschrieben und abgebildet worden sind. Letzterer bildet 3 Stadien der Furchung ab, das erste hoch oben aus dem Oviduct (à grande distance du cloaque) mit nur einer Furche (Fig. 4, Taf. V) das zweite mit einer Kreuzfurche aus der Mitte des Eileiters (F. 5) und das dritte mit etwas complicirterer Furchungsfigur (F. 6) aus dem Fruchthälter (»très près du cloaque«). Das letztere Ei würde zweifellos bei mikroskopischer Untersuchung ein reicheres Furchungsbild gegeben

1) A. Fr. Funk, De salamandrae terrestris vita, evolutione, formatione tractatus. Berolini 1827.

2) M. Rusconi, Histoire naturelle, développement et métamorphose de la Salamandre terrestre Ouvrage posthume inédit publié par le docteur J. Morganti. Pavie 1854. Pl. V, F. 4 — F. 6.

haben, wie dies aus den neueren Untersuchungen über die Furchung von Salamandra maculosa von Kupffer[1]), Benecke[2]) und Groenroos[3]) genügend hervorgeht. Benecke und Groenroos beschäftigen sich auch mit der Frage nach der Jahreszeit, in welcher eben befruchtete Eier im Eileiter gefunden werden, woran sich namentlich für den letzteren Bemerkungen über Begattung und Befruchtung anschliessen. Da aber Groenroos dabei Siebold's Entdeckung der schlauchförmigen Receptacula seminis bei der weiblichen Salamandra in keiner Weise erwähnt oder berücksichtigt, so kommt die Erörterung der zeitlichen Entwicklungsverhältnisse nicht aus dem Stadium unsicherer Erwägungen hinaus. Ich halte es deshalb für zweckmässig, hier einige auf diese Fragen bezügliche Bemerkungen einzuschalten. Als sichere Basis sind die Angaben von Benecke und Groenroos über die Zeit zu verwerthen, in welcher in den ersten Stadien der Furchung begriffene Eier im Eileiter gefunden wurden. Benecke fand in weiblichen Salamandern, die aus dem Harz, dem Riesengebirge, Thüringen und Tyrol stammten, neue Eier im Eileiter vom 17. Juni an, Groenroos in Salamandern der Umgegend von Tübingen frühestens am 15. Juni, spätestens am 6. Juli.

Das sind also auffallend übereinstimmende Angaben. Groenroos vermuthet aber schon, dass sich Salamandra maculosa in verschiedenen Gegenden und Klimaten verschieden verhalten möge. Ich kann dies durch eigene Beobachtungen bestätigen. Ich fand in Salamanderweibchen aus der Gegend von Heidelberg bereits am 31. Mai in Furchung begriffene Eier im Eileiter. Alte Embryonen waren in keinem dieser Fälle in der Uterusanschwellung des Eileiters mehr vorhanden. Solange aber diese noch im Uterus vorhanden sind, kann natürlich eine Befruchtung reifer

1) C. Kupffer, Die Entstehung der Allantois und die Gastrula der Wirbelthiere. Zool. Anzeiger II., 1879, No. 40 S 550—551 u Archiv f. Anat. u. Physiol. Anat. Abth. 1884.

2) B. Benecke, Ueb. d. Entwickelung d. Erdsalamanders (Salamandra maculosa). Zool. Anzeiger III., 1880, No. 46 S. 13—17.

3) Hj Groenroos, Zur Entwicklungsgeschichte des Erdsalamanders (Salamandra maculosa, Laur.). I. Anat. Hefte Bd. 6 Heft 2 (18. Heft), 1895

Eier im cranialen Ende des Eileiters nicht stattfinden. Erst nach der Ablage dieser aus dem vorhergehenden Jahr stammenden Embryonen kann sie erfolgen. Wann werden nun diese im Wasser abgesetzt? Darüber lauten die Angaben sehr verschieden. Während nach Rusconi[1]) dies im Mai geschieht, auch Benecke[2]) noch am 13. Mai 30 mm lange Embryonen im Uterus fand, ja Groenroos[3]) sogar noch nach Mitte Juli geburtsreife Larven im Mutterthier antraf, werden nach Landois[4]), der sich auf sorgfältige Beobachtungen von Melsheimer[5]) stützt, die Embryonen schon im März bis Mitte April abgesetzt, nach Paratre[5]) sogar schon vom vorhergehenden Oktober an, was Melsheimer[6]) bestreitet, bis in den April. Man könnte diese verschiedenen Angaben über die Zeit z. Theil vielleicht auf klimatische Verhältnisse zurückführen (französische Salamander setzen am frühesten, Tübinger Gebirgs-Salamander am spätesten ab); aber so einfach steht die Sache nicht. Nehmen wir zunächst an, es sei für gewöhnlich mit Ende April oder mit dem Mai die Ablage der Larven erfolgt, die sich aus vorjährig befruchteten Eiern entwickelt haben, so würde, da der früheste Termin für den Eintritt der Eier in den Eileiter, also für die Befruchtung nach meinen Beobachtungen Ende Mai ist, im Laufe des Mai Sperma in den Eileiter bis in sein distales Ende gelangen müssen. Man muss also im Mai zu erwarten haben, auch einmal Salamanderweibchen zu treffen mit Sperma im Oviduct. Dies ist bisher

1) M. Rusconi, Histoire naturelle, développement et métamorphose de la Salamandre terrestre. Ouvrage posthume inédit publié par le docteur J. Morganti. Pavie 1854.

2) B. Benecke, Ueber d. Entwicklung d. Erdsalamanders (Salamandra maculosa). Zool. Anzeiger III., 1880, No. 36 S. 13—17.

3) Hj. Groenroos, Zur Entwicklungsgeschichte des Erdsalamanders (Salamandra maculosa, Laur.). I. Anat. Hefte Bd. 6 Heft 2 (18. H.), 1895.

4) H. Landois, Westfalens Thierleben. Bd. 3. Die Reptilien, Amphibien und Fische. Paderborn 1892. S. 120—135.

5) R. Paratre, Notes sur Salamandra maculosa. Mémoires de la soc zool. de France, 1894. Hier findet sich auch die übrige Literatur über Salamandra maculosa vollständig zusammengestellt. S. 174—176.

6) Melsheimer, Zur Naturgeschichte der Salamandra maculosa. Verhandl. d. naturh. Vereins d. preuss. Rheinlande, Westfalens etc. 44. Jahrg. Corr.-Bl. S. 109, 1887 und 46. Jahrg. Corr.-Bl. S. 56, 1889.

noch nicht geschehen und auch ich habe trotz vieler Bemühungen bisher noch nicht das Glück gehabt, dies Stadium zu beobachten. Allerdings giebt Melsheimer[1]) an, dass er einmal (am 13. September) Sperma im Uterus gefunden habe bei Vorhandensein reifer Ovarialeier, aber sonst leerem Oviduct und Uterus. Melsheimer schliesst daraus wohl mit Unrecht, dass die Befruchtung erst im Uterus stattfinde; gegen diese Meinung sprechen ja die positiven Funde befruchteter Eier hoch oben im Eileiter (Kupffer, Benecke, Groenroos, ich). Es ist deshalb wohl zu vermuthen, dass im Falle von Melsheimer die Ablage der alten Embryonen wohl zur gewöhnlichen Zeit erfolgt ist, nicht aber die Ovulation, und dass bei Eintritt der letzteren die Spermazellen im distalen Ende des Eileiters die Befruchtung noch vollziehen würden. Wahrscheinlich würde in diesem Falle die Ovulation erst im nächsten Frühjahr eingetreten sein. Dagegen sind vor Beginn der normalen Ovulationszeit (ich habe den 15. Mai notirt) Spermatozoen massenhaft in den Siebold'schen Kloakenschläuchen zu treffen, eine Thatsache, die Groenroos und Benecke nicht verwerthen konnten, da ihnen die Siebold'sche Arbeit unbekannt gewesen zu sein scheint. Alsbald nach Entleerung der alten Embryonen des Vorjahres würde dann auf noch unbekannte Weise der in der Kloake befindliche Spermatozoenvorrath zur Befruchtung der eben in den Eileiter eintretenden reifen Eier Verwendung finden können. Nimmt man diesen bestbegründeten zeitlichen Entwicklungsvorgang als Norm an, so ist klar, dass dann, da als spätester Termin des Eintrittes reifer Eier in den Eileiter von Groenroos der 6. Juli beobachtet wurde, von dieser Zeit an Embryonen in allmählicher mit den Monaten steigender Grössenzunahme im Uterus gefunden werden müssen. Bereits im Spätherbst erreichen diese nahezu ihre definitive Grösse, welche nach Landois 20—25 mm, nach Benecke 30—35 mm beträgt. Die verschiedenen Grössen, welche die Larven im

1) Melsheimer, Zur Naturgeschichte d. Salamandra maculosa. Verhandl. d. naturh. Vereins der preuss. Rheinlande, Westfalens etc. 44 Jahrg. Corr.-Bl. S. 109, 1887 und 46 Jahrg. Corr.-Bl. S 56, 1889.

Uterus erreichen, sind wohl wiederum auf lokale Abweichungen zurückzuführen. Werden dann im nächsten Frühjahr bis etwa Mitte Mai die Larven abgesetzt, so ist die intrauterine Entwicklung der Salamandra maculosa zu Ende, welche demnach etwa ein Jahr gedauert hat. Dabei ist vorläufig ganz davon abgesehen, wann die Aufnahme von Sperma in die Receptaculum-Schläuche des Weibchens erfolgt. Ich will diesen Vorgang, mag er nun direkt durch Aneinanderlegen der Kloakenmündungen in einer Art Copulationsart oder indirect durch Aufnahme ins Wasser abgelegter Spermatophoren durch das Weibchen (Zeller) geschehen, als Begattung unterscheiden. Eine solche findet nach Melsheimer[1]) im Juli statt, also zu einer Zeit, wo sich bereits wieder junge befruchtete Eier im Uterus zu entwickeln beginnen. Die mit dieser Begattung in die Receptaculum-Schläuche gelangten Spermatozoen können dann also nicht direkt in Action treten, da der Uterus mit jungen Embryonen erfüllt ist. Ihre früheste Action kann erst im darauffolgenden Jahre im Mai erfolgen. So überwintert das Sperma im Receptaculum, die nahezu reifen Embryonen im Uterus. Etwa vom September bis Mai müsste man also beides innerhalb desselben weiblichen Individuums erwarten dürfen. Obwohl ich noch nicht über ein alle Monate umfassendes Material verfüge, so kann ich nach dem mir vorliegenden doch soviel bemerken, dass ich 1. reife Embryonen von 26—28 mm Länge im Mai und bis zum 11. Juni dann wieder im October bis December gefunden habe; 2. dass Spermatozoen im Receptaculum gefunden wurden im Mai, dagegen nicht im Juni, wohl aber wieder vom Juli an bis in den November hinein. Eine dritte Reihe bilden die Eierstockseier. Man wird erwarten müssen, dass bei denjenigen Individuen, welche einen eben befruchteten Satz reifer Eier im Eileiter besitzen, grosse Eier (4—5 mm Durchmesser) im Eierstock fehlen. In der That fand ich in dem Thier mit eben befruchteten Eileitereiern vom 31. Mai nur kleine

---

1) H. Landois, Westfalens Thierleben. 3. Band. Die Reptilien, Amphibien und Fische. Paderborn 1892, S. 124.

Ovarialeier. Die Reifung dieser wird also ebenfalls wieder nahezu den Zeitraum eines Jahres erfordern.

Ich habe bisher auf Grundlage von Beobachtungen von Benecke, Landois, Groenroos und mir einen Entwicklungscyklus geschildert, den ich als den gewöhnlichen bezeichnen möchte. Es ist aber zu betonen, dass häufig zeitliche Verschiebungen dieses gewöhnlichen Entwicklungsganges vorkommen, die sich vermuthlich auf lokale und klimatische Verschiedenheiten zurückführen lassen[1]. Dafür finden sich in der Literatur[2] viele Belege. Ich will hier nur anführen, dass Born[3] im Juni, in welchem, wenn überhaupt, nur reife Embryonen sich finden sollten, Weibchen mit nur 9—10 mm langen Embryonen constatirte. Hier liegt wohl am nächsten, eine sehr frühe Befruchtung (etwa Anfang Mai) anzunehmen. Ich selbst habe mir jedesmal den Zustand des Ovariums kurz notirt; ich fand grosse Eier (4—4½ mm) im Ovarium im Mai, aber auch bei vielen Exemplaren noch während des ganzen Juni bis zum 3. Juli. Dieselben Thiere enthielten aber nur bis zum 11. Juni (ausnahmsweise eines einseitig noch am 3. Juli) alte Embryonen; in allen übrigen Fällen war der Uterus leer, es war aber auch kein Übertritt der reifen Eier in den Eileiter erfolgt. Ich möchte daraus nur schliessen, dass nach Ablage der alten Embryonen durchaus nicht nothwendig sofort eine neue Ovulation und Befruchtung einzutreten braucht. Es ist zu hoffen, dass durch weitere zahlreiche Protokollirungen, welche gleichzeitig den Zustand des Ovarium, Eier oder Sperma im Eileiter, Embryonen im Uterus oder leeren Uterus, Vorkommen von Spermatozoen in den Siebold'schen Schläuchen berücksichtigen, allmählich eine grössere Gesetzmässigkeit in der Entwicklung der Salamandra

1) Bei künftigen Angaben ist es wünschenswerth, stets Grösse und Zahl der im Uterus gefundenen Embryonen, sowie die Zahl der Abortiveier anzugeben, da diese Momente für die Beurtheilung der Entwicklungsverhältnisse von Wichtigkeit sein können. Vergl. auch unten S. 396.

2) R. Paratre, Notes sur Salamandra maculosa. Mémoires de la soc. zool. de France 1894.

3) G. Born, Über Versuche Eier von Salamandra maculata und Anguis fragilis ausserhalb des Leibes der Mutter aufzuziehen. Zoologischer Anzeiger II. 1879. No. 40. S. 550.

maculosa sich wird nachweisen lassen. Ebenso wird man natürlich für Salamandra atra verfahren müssen.

Soviel aber geht aus allen diesen Beobachtungen mit Sicherheit hervor, dass bei Salamandra maculosa der Ort der Befruchtung hoch oben (cranial) im Anfangstheil des Eileiters gelegen sein muss. Die Untersuchung der Abortiveier im Uterus aber ergab, dass alle Entwicklung, wenn auch meist eine perverse, zeigen. Somit ist wohl der Schluss gerechtfertigt, dass bei Salamandra maculosa sämmtliche Eier eines Satzes befruchtet werden. Es ist ja auch auffallend, dass die Abortiveier promiscue zwischen den übrigen normalen Embryonen liegen; anderenfalls würden wir wohl eher zu erwarten haben, dass die ersten Eier befruchtet sind und sich normal entwickeln für die letzten in den Eileiter gelangenden Eier aber keine Spermazellen mehr vorhanden sind, nach unserer Kenntnis von den Befruchtungsvorgängen eine höchst unwahrscheinliche Vorstellung, welcher zufolge unsere dann als unbefruchtet geltende Abortiveier den cranialen Abschnitt des Uterus einnehmen müssten. Nun, wie gesagt, die Abortiveier sind befruchtet; weshalb aber die einen Eier einer Ovulation sich zu normalen Embryonen entwickeln, die anderen auf verschiedenen Stufen der Entwicklung als Missbildungen absterben, dürfte wohl seinen Grund in räumlichen Verhältnissen finden. Es lässt sich vermuthen, dass diejenigen Embryonen, welche mit ihrer Embryonalhülle in grösseren Flächencontact mit der blutgefässreichen Uteruswand zu treten vermögen, unter günstigeren Entwicklungsbedingungen sich befinden, als die durch ihre Nachbarn von der Uterusschleimhaut abgedrängten und später in Folge der weiteren Entfaltung der normal sich entwickelnden räumlich behinderten gedrückten. So muss es zunächst zu abnormer Entwicklung, bald auch zu Missbildungen kommen.

Mir scheint also für Salamandra maculosa das Verständniss der verschiedenen Befunde nicht allzu schwierig. Ehe ich nun aber die Nutzanwendung aus dieser Vergleichung für Salamandra atra ziehe, sei noch hervorgehoben, dass nach Erkennung der sogenannten tetraedrischen oder anders gestalteten festeren mit

Hülle versehenen Dotterkörper des Uterus von Salamandra maculosa als Abortivembryonen einige noch in letzter Zeit von Paratre[1]) bezweifelte Beobachtungen älterer Forscher ihre natürliche Erklärung finden. Es betreffen dieselben die Beobachtung, dass die lebendig gebärende Salamandra maculosa Eier legen könne. Paratre citirt Sauvage, der sagt: »Il peut arriver, d'après les observations de Erber, que la femelle ponde simultanément des oeufs et des larves.« Es ist dies nichts Anderes als eine Übersetzung einer Stelle aus Brehm's Thierleben[2]), welches von Sauvage französisch herausgegeben wurde. Auch du Fay hält nach Paratre Salamandra maculosa für zugleich ovipar und vivipar[3]). Paratre erklärt sich gegen diese Ansichten und deutet die Angaben über die Oviparität dahin, »que les prétendus oeufs trouvés en même temps que des larves n'étaient que des ovules plus ou moins développés, qui attendaient pour être fécondés et subir leur évolution que les larves contenues dans les oviductes fussent évacuées.« Sollte mit diesen nicht befruchteten Eiern, welche ihre Zeit abzuwarten haben, die von mir beschriebenen Abortiveier gemeint sein, so ist dem gegenüber zu bemerken, dass sie befruchtet, abortiv und nicht weiter entwicklungsfähig sind. Paratre scheint aber eine Stelle bei Rusconi[4]) übersehen zu haben, welche eine scheinbare Oviparität neben Viviparität der Salamandra maculosa beweist, aber auch zugleich verständlich zu machen sucht. Rusconi sagt: »Pendant que je m'occupais

1) R. Paratre, Notes sur Salamandra maculosa. Mémoires de la soc. zool. de France 1894. p. 143.

2) A. Brehm, Thierleben. Bd. 7. Kriechthiere. 2. Aufl. 1883.

3) Hierher gehört auch eine wunderliche von Fatio (Faune des vertébrés de la Suisse. Vol. III und Second supplément. Avril 1890, p. 456 Anmerkung) und Paratre (Notes sur Salamandra maculosa. Mémoires de la soc. zool. de France 1894, p. 143) citirte Angabe und von de la Fontaine, welcher über eine von de Prémorel gemachte Beobachtung berichtet. Letzterer will gesehen haben, dass mehrere Sal. maculosa ihre Eier auf dem Rücken einer Kröte absetzten! Hier sollten sie fixirt werden und sich weiter entwickeln!

4) M. Rusconi, Histoire naturelle, développement et métamorphose de la Salamandre terrestre. Ouvrage posthume inédit publié par le docteur J. Morganti. Pavie 1854, p. 5.

à observer leur parturition j'ai remarqué que les femelles rendaient de temps à autre, par le bas, des corps sphériques, d'un blanc mat tirant sur le jaune et presque de grosseur d'un petit pois: j'ai reconnu ensuite que ces corps étaient des oeufs avortés ou, ce qui est probable, des oeufs n'ayant pas été fécondés, s'étaient presque dissous pendant le long séjour dans les oviductes, et dont l'enveloppe se trouvait notablement distendue par l'action de l'eau absorbée.«

Offenbar sind diese Eier in Rusconi's Beobachtung identisch mit meinen Abortiveiern. Es ist selbstverständlich, dass letztere, da sie zwischen den normalen Embryonen zerstreut liegen, gleichzeitig mit diesen abgesetzt werden. So erklärt sich die Angabe, dass der gefleckte Salamander gleichzeitig ovipar und vivipar sei. Die von ihm abgesetzten »Eier« sind nichts anderes als abortiv abgestorbene Embryonen, wie dies Benecke[1]) richtig erkannt hat.

Ich habe nun schliesslich die eben über Salamandra maculosa vorgebrachten Thatsachen zn verwerthen, um die scheinbar total verschiedenen Entwicklungsverhältnisse der Salamandra atra verständlich zu machen. Wenn man das von mir vorgebrachte Material überblickt, so überzeugt man sich leicht, dass die Unterschiede in der Entwicklung keine principiellen, sondern nur graduelle sind. Bei Sal. atra finden sich (S. 358) ebenfalls Abortiveier, daneben aber etwas weiter in der Entwicklung fortgeschrittene Embryonen (Neben-Embryonen), beide aber in geringer Zahl. Alle übrigen Eier fliessen zu dem Dotterbrei zusammen, welchen der Haupt-Embryo in der zweiten Periode der Entwicklung nach und nach verschluckt. Sind diese sich auflösenden Eier nun befruchtet oder unbefruchtet? Ich glaube das Erstere annehmen zu müssen. Dafür spricht 1. eine Angabe von Czermak, welche ich aus Mangel an geeignetem Material leider nicht durch eigene Anschauung prüfen konnte. Czermak[2])

1) B. Benecke, Ueber die Entwicklung des Erdsalamanders (Salamandra maculosa). Zool. Anzeiger III. 1880, No. 46 S. 15.

2) J. J. Czermak, Beitr. zur Anat. u. Physiol. d. schwarzen Salamanders. Medic. Jahrb. d. k. k. österr. Staates, Bd. 45 neuste F. Bd. 36. Wien 1843. S. 9 u. 10.

sagt, dass ursprünglich alle Eier einer Ovulationsperiode sich gleich verhalten, sämmtlich innerhalb des Uterus (Eileiters?) eine Hülle erhalten, dass erst später die im vorderen Theile des Uterus befindlichen Eichen sammt ihrer eiweissartigen Hülle einen Schmelzungsprocess eingehen, der sich nach und nach auf alle Eichen, mit Ausnahme eines einzigen, am meisten nach rückwärts gegen das Kloakenende hin liegenden, erstreckt. Mir scheinen diese Angaben nur so verständlich, dass man annimmt, alle Eier derselben »Eiersaat« wie Czermak sich ausdrückt, seien befruchtet. 2. Für die Ansicht, dass auch die zum Dotterbrei zerflossenen Eier der Salamandra atra nicht nur befruchtet worden sind, sondern sich sogar bis zu einer gewissen Stufe weiter entwickelt haben, sprechen die zahlreichen Kerne und Kern- bezw. Zellgruppen, welche man an tingirten Präparaten sowohl innerhalb der vom Embryo verschluckten Dottermasse, als in dem den Embryo umspülenden Dotter nachweisen kann. Dass diese Kerne aber nicht etwa auf die extravasirten rothen Blutkörperchen bezogen werden können, habe ich bereits oben rörtert. Sie können nur aus der Annahme, dass die Entwicklung der anfangs mit Embryonalhülle versehenen, später zerfliessenden Eier innerhalb jener Hülle mindestens bis zum Ablauf des Furchungsprocesses bezw. zur Bildung von Keimblättern geführt habe, verstanden werden. So sind die zum Dotterbrei zerfliessenden Eier der Salamandra atra befruchtete Abortiveier, einige derselben erhalten sich in seltenen Fällen noch selbstständig, aber abgestorben bis zur Geburt des Hauptembryo, eines oder zwei liefern auch wohl einen Neben-Embryo, der aber gleichfalls nicht lebensfähig, überdies vielfach missgebildet ist.

So haben also Salamandra atra und maculosa principiell den gleichen Entwicklungsgang; etwa dieselbe Anzahl von Eiern tritt rasch hinter einander in den Uterus ein. Die Unterschiede liegen nur darin, dass bei Salamandra atra schliesslich alle Eier auf früheren oder späteren Stufen der Entwickelung zu Grunde gehen zu Gunsten eines einzigen, bei Sal. maculosa dagegen

nur eine relativ kleine Zahl[1]) in verschiedenen Zeiten der Entwicklung abstirbt.

Wie sind nun diese Verschiedenheiten in dem Entwicklungsgange von zwei so nahe verwandten Arten wie Salamandra maculosa und atra zu deuten? Unter der stillschweigenden, nicht besonders ausgesprochenen Annahme, dass Sal. maculosa die Ausgangsform ist oder doch einer gemeinschaftlichen Ursprungsform beider jetzt getrennten Arten näher steht, hat bereits Leydig[2]) die äusseren Verhältnisse treffend berührt, welche dazu führen mussten, eine Maculosa-Form, die aus irgend welchen Ursachen in höhere Alpenregionen gedrängt wurde, in eine Sal. atra umzuwandeln. Er sagt: »Der so nahe[3]) stehende gefleckte Salamander lebt an Orten, wo es ihm meistens gelingen wird, seine Jungen nicht nur ins Wasser, sondern auch in solches, welches reichliche Nahrung darbietet, abzusetzen. Dem schwarzen Salamander hingegen sind durch irgend eine Kette von Ursachen und Wirkungen die höheren Alpengegenden zum Aufenthalte geworden, wo es dem Thier schwieriger werden mochte, Localitäten aufzufinden, in denen ein neugebornes mit Kiemen athmendes Junge Monate lang verweilen und sich nähren könne. Die Organisation des Mutterthieres änderte demnach, vielleicht unter dem Drange der Umstände so ab, dass der Zeitraum, den die neugeborenen Jungen von Salamandra maculosa frei im Wasser verleben, hier bei Salamandra atra im Mutterleibe, im Uterus, zugebracht wird. Das neugeborene Junge ist ganz vollkommen entwickelt, ohne Kiemen; ist sofort Landthier und bedarf keines Wasseraufenthaltes.« Die gleichmässige schwarze Farbe aber der Sal. atra reiht Leydig wohl mit Recht »an die zuerst von Heer bekannt gewordenen Veränderungen« an, welche bunt- und lebhaftfarbige Käfer nach und nach in höheren Alpengegenden erleiden.« Er führt auf ähnliche Verhältnisse nicht

---

1) Die höchste Zahl von Abortiveiern, welche ich bis jetzt bei Salamandra maculosa gefunden habe, war fünf in einem Uterus; ich will damit aber nicht bestreiten, dass noch mehr vorkommen können.

2) F. Leydig, Ueber d. Molche (Salamandrina) d. württembergischen Fauna. Berlin 1868. S. 112 und Anmerkung.

3) Bezw. der S. atra.

ganz klar auch das Kleinerbleiben der Sal. atra zurück. Ich bin geneigt, letztere als spezifisch fixirte Kümmerform der Sal. maculosa anzusehen und in Übereinstimmung mit Leydig die ungünstigeren Lebens-Bedingungen des Hochgebirges für die Abnahme der Körpergrösse verantwortlich zu machen, das Schwarzwerden aber auf ähnliche noch unbekannte Ursachen zurückzuführen, auf die Leydig hindeutet. Wenn man sich aber auf den Standpunkt der Leydig'schen Betrachtungen stellt, so scheint es mir nicht schwer zu verstehen, wie die Anforderung, die bei Sal. maculosa noch für ein längeres Wasserleben bestimmten relativ kleinen Larven in grosse sofort zum Landleben befähigte noch innerhalb des Mutterthieres weiter zu entwickeln, die merkwürdigen Entwicklungsverhältnisse der Sal. atra überhaupt allmählich herangebildet hat. Eine Fortbildung aller innerhalb eines Uterus befindlichen Embryonen zu den Grösseverhältnissen, welche dieselben für ein sofortiges Landleben befähigt hätten, war einfach deshalb nicht möglich, weil dazu der vorhandene Raum nicht ausreichte. Um eine bessere Anschauung von den nun zu erörtenden Verhältnissen zu geben, lege ich meinen Berechnungen geburtsfähige Larven der Salamandra maculosa von 26 mm Gesammt-Länge[1]) (Rumpf 15 mm, Schwanz 11 mm), 4 mm dorsoventralen Durchmesser am Rumpf in der Mitte zwischen beiden Extremitätenpaaren und 3 mm Breite an derselben Stelle zu Grunde. Um eine annähernde Vorstellung vom Volum der Larve zu bekommen, habe ich diese 3 Zahlen mit einander multiplicirt[2]): $26 \times 4 \times 3 = 312$ Kubikmillimeter. Nimmt man nun nur die geringe Zahl von 20 Embryonen innerhalb eines Uterus an, so ergiebt dies das Volum von 6240 Kubikmillimeter für sämmtliche Embryonen eines Uterus. Die erwachsene Salamandra maculosa misst durchschnittlich 174 mm

1) Die Gesammtlänge ist die Entfernung der Schnauzenspitze von der Schwanzspitze. Als Grenze des Schwanzes gegen den Rumpf habe ich bei meinen Messungen das craniale (vordere) Ende des Kloakenschlitzes angenommen.

2) Selbstverständlich giebt diese Berechnung keinen exakten Ausdruck für das Volum; sie gewährt aber eine bessere Anschauung, als wenn nur die Längen der Thiere unter einander verglichen werden.

Länge, 16 mm Breite und 14 mm Höhe; das macht 38976, also rund 39000 Kubikmillimeter auf 6200. Das Verhältniss des Volums sämtlicher Larven zum Volum des Mutterthieres ist also 62:390 = 16%.

Für Salamandra atra aber gestalten sich die Zahlen folgendermaassen: Länge des reifen Foetus rund 50 mm, Höhe 7,5, Breite 7,5 mm, also Volum = 2812,5 mm; Länge der erwachsenen Salamandra atra 112 mm, Höhe 9, Breite 12 mm, Gesammtvolum = 12096 Kubikmillimeter. Wir haben also das Verhältniss zwischen dem einzigen Embryo eines Uterus und dem Mutterthier rund wie 2800:12100, also 28:121 = 23%[1]. Daraus geht hervor, dass der Fruchtsack von Salamandra atra durch den einzigen Embryo in ungleich höherem Maasse in Anspruch genommen wird, als der der Salamandra maculosa durch die vielen Embryonen.

Ich habe aber für Salamandra maculosa nur die geringe Zahl von 20 Embryonen meiner Berechnung zu Grunde gelegt; erst bei der Annahme von 29 Embryonen innerhalb eines Fruchthälters erhält man als Verhältniss des Volums sämmtlicher Embryonen zum Volum des Mutterthieres die gleiche Zahl 23% wie bei der Salamandra atra. Es ist aber bekannt, dass bis 35 und mehr Larven in einem Uterus vorkommen können. Ich fand in einem Uterus 35, in dem anderen desselben Thieres 34 Embryonen und keine Abortiveier. Offenbar muss man aber von solchen Formen ausgehen, in welchen bei grösster Zahl relativ kleiner Embryonen keine Abortiveier gefunden werden. Dann aber liegt der Gedanke nahe, dass, wenn aus irgendwelchem Grunde eine Grössenzunahme der Embryonen gezüchtet wird, diese unmöglich alle gleichmässig betreffen kann. Je bedeutender die für das Fortkommen der Embryonen günstige Volumsentfaltung ist, eine um so kleinere Zahl kann nur an ihr theilnehmen, eine um so grössere Zahl von Abortiveiern wird sich einstellen müssen. Dies gilt schon in hohem Grade, wenn die erwachsenen Thiere die Grösse der Salamandra maculosa behalten würden, noch vielmehr aber selbstverständlich,

1) Von den etwa vorhandenen Nebenembryonen der Sal. atra glaube ich bei der Berechnung absehen zu können, da sie das oben angegebene Verhältnis von 23% nur unbedeutend ändern können.

wenn gleichzeitig eine bedeutende Volumsabnahme des Mutterthieres damit Hand in Hand geht, wie bei Salamandra atra. Da reicht schliesslich der Raum des Uterus nur noch für die völlige Reifung eines Fötus aus, alle anderen müssen aus Raumbehinderung zu Grunde gehen; der bevorzugte Embryo aber wird der sein müssen, der 1. den relativ grössten Dotter als Ernährungsmaterial für die ersten Zeiten der Entwicklung mitbringt, 2. möglichst günstige Contactverhältnisse mit der Uteruswand erreicht. Ich bin also geneigt, auch dem Grade der Ausbildung der Ovarialeier eine Bedeutung beizulegen.

Wenn nun mein Gedankengang sich als richtig erweisen sollte, so wird man für Salamandra maculosa erwarten dürfen, dass um so mehr Abortiveier innerhalb eines Fruchtsackes gefunden werden, je weniger Embryonen sich darin befinden, dass die Embryonen aber um so grösser sind, um so weiter ausgebildet erscheinen, je mehr Abortiveier neben ihnen vorkommen. In dem oben erwähnten Falle, in welchem ich die ausserordentlich grosse Zahl von 35 Embryonen auf der einen, 34 auf der anderen Seite fand, constatirte ich gar keine Abortiveier, während bei nur geringer Zahl von Embryonen Abortiveier gefunden wurden. Es wird künftig genauer auf die Zahlen- und Grössenverhältnisse beider zu achten sein. Es ist äusserst wünschenswerth, an einem grösseren Material von Salamandra maculosa Zahl und Grösse der Embryonen und Abortiveier mit einander und mit dem Volum des Mutterthieres zu vergleichen. wobei aber das Material sorgfältig nach Lokalität und vertikaler Verbreitung gesondert werden müsste. Man wird hier zweifellos Gelegenheit haben, constante lokale Verschiedenheiten zu beobachten. Besonders interessant dürften sich derartige Ermittelungen gestalten in den Gebieten, wo sich beide Salamander-Arten berühren. Es scheint mir auf diesem Wege nicht unmöglich, zu Ergebnissen zu gelangen, welche die Differenzen in der Entwicklung der Salamandra maculosa und atra zu weniger schroffen gestalten und so vielleicht Einblicke zu gewinnen in die Processe, welche hier zur Artenwandlung Veranlassung gegeben haben.

Das Epithel der Conjunctiva.

Eine histologische Studie.

Von

Wilh. Pfitzner,

Professor in Strassburg.

(Mit Tafel IV

Beim Betrachten von Schnitten, die ich durch die Conjunctiva eines Kaninchen angefertigt hatte, fiel mir auf, dass der Bau ihres Epithels absolute Uebereinstimmung mit dem der Epidermis der Fische und der Amphibienlarven zeigte. Es unterschied sich das Epithel der Conjunctiva dadurch wesentlich von dem Epithel der Cornea, welches nach dem Typus der Epidermis der Säugethiere gebaut ist.

Diese Beobachtung regte bei mir die Frage an, ob die Uebereinstimmung eine zufällige sei oder ob sie genetisch bedingt werde; ob es sich um Aehnlichkeit oder um Identität handle? Ich wurde dadurch veranlasst, zu untersuchen, in welchem Verhältniss der Bau des Conjunctivaepithels, des Corneaepithels und des allgemeinen Hautepithels bei den einzelnen Wirbelthierklassen zu einander stehen.

Ursprünglich sind alle drei einander gleich, denn Conjunctiva und Cornea sind ja Abschnitte des allgemeinen Integuments, die erst allmählich ihre specifischen Charaktere ausbilden. Conjunctiva, Cornea und eigentliches Integument entwickeln sich weiter nach getrennten Richtungen und unter verschiedenen Bedingungen. Die Verschiedenheit der Endstadien dieser Entwicklungsrichtungen lässt sich verstehen aus den Momenten,

die für die Weiterentwicklung im einzelnen Falle maassgebend waren.

Für die Weiterentwicklung des eigentlichen Integuments in der Wirbelthierreihe war ausschlaggebend der sprungartige Schritt, der bei den Amphibien gemacht wurde und der darin bestand, dass der Wasseraufenthalt mit dem Landaufenthalt vertauscht wurde. Der Wechsel des umgebenden Mediums — Luft anstatt Wasser — erforderte eine Umänderung der den Körper nach aussen abschliessenden Schicht — eben des Hautepithels, und die Umwandlung des letzteren wird beherrscht durch die Nothwendigkeit, gegen die austrocknende Wirkung der Luft und gegen die unter veränderten Bedingungen stattfindenden mechanischen Insulte immer leistungsfähigere Schutzvorrichtungen auszubilden. Es fand dies seinen Ausdruck in der Ausbildung einer resistenten und zugleich undurchlässigen Aussenschicht, in der Bildung des Hornmantels (Stratum corneum der Epidermis). Anderseits wurden Bildungen wieder überflüssig und gingen demgemäss zu Grunde, die sich während des Wasserlebens entwickelt hatten gemäss den Anforderungen, die das Wasser als umgebendes Medium an die äussere Körperoberfläche stellte.

Die Cornea hatte während des Wasseraufenthalts unter annähernd den gleichen Bedingungen gestanden wie die eigentliche Oberhaut. Nur hatte die Bedingung möglichst grosser und möglichst gleichmässiger Durchgängigkeit für Lichtstrahlen das Auftreten von besonderen Differenzirungen innerhalb des Epithels nicht gestattet: die Ausbildung schleimbildender Zellen, einzelliger Schleimdrüsen wäre hier einfach unstatthaft gewesen — glücklicherweise war sie auch unnöthig. Als dann vom Wasseraufenthalt zum Landaufenthalt übergegangen wurde, trat auch für die Cornea die Nothwendigkeit eines besseren Schutzes gegen Austrocknung und mechanische Insulte ein; aber gemäss der geschützteren Lage, der besonderen Schutzvorrichtungen und des Thränenapparats später und minder dringend, minder gebieterisch. Wir sehen desshalb das Cornealepithel dieselben Umwandlungen durchmachen wie das Hautepithel, aber später, zögernder, minder intensiv.

Die Conjunctiva schliesslich blieb ziemlich unberührt von diesen Wandlungen in der äusseren Umgebung. Von der Lidkante bis zur Anheftung an den Augapfel liegt sie auch bei geöffnetem Auge eigentlich fast nirgend und fast niemals wirklich bloss: ihre Flächen legen sich gegen einander, durch eine wässerige Schicht — die Thränenflüssigkeit — von einander getrennt. Nie der austrocknenden Einwirkung der äusseren Luft ausgesetzt, nicht auf Widerstandsleistung gegen Berührung durch feste Körper angewiesen — denn sowohl Ektropion als auch das Eindringen von Fremdkörpern in den Conjunctivalsack stellen pathologische Zustände dar und ihr Eintreten zieht pathologische Erscheinungen nach sich, eben weil sie im Bau der Conjunctivalschleimhaut nicht vorgesehen sind — hat das Conjunctivalepithel keine äussere Veranlassung gehabt sich umzuformen, sich veränderten Bedingungen gewachsen zu erweisen. Es liegen keine Verhältnisse vor, wie z. B. beim Epithel der Cornea, wo sich trotz der Ueberrieselung durch die Thränenflüssigkeit die austrocknende Wirkung der äusseren Luft, ausserdem möglicherweise auch das mechanische Moment der Reibung zwischen dem prallen Augapfel und den darüber gespannten Augenlidern geltend macht; oder wie beim Epithel der Mundhöhle, das auf das Passirenlassen von festen und selbst trocknen Bissen angewiesen ist.

Dies sind in grossen Zügen die veränderten Aufgaben, die allmählich den drei hier zu betrachtenden verschiedenen Abschnitten der Körperoberfläche zugewiesen worden sind. Sehen wir nun zu, wie die Natur diesen Aufgaben gerecht zu werden gesucht hat.

Die Natur schlägt verschiedene Wege ein, um eine und dieselbe Aufgabe zu erfüllen; wie sie z. B. bei den Insekten andere Einrichtungen hat entstehen lassen um den Flug zu ermöglichen, als bei den Vögeln, bei den Vögeln andere als bei den Flatterthieren, so hat sie auch bei den Insekten andere Veränderungen der Oberhaut geschaffen, um den Luftaufenthalt zu gestatten, als sie bei den Vierfüsslern zum gleichen Zweck ins Leben rief. Aber im Grunde sind die Wege der schaffenden Natur sehr

einfach, viel einfacher als es auf den ersten Hinblick erscheint; es sind immer wieder dieselben Kunstgriffe, dieselben Praktiken, die sie anwendet, und die Mannigfaltigkeit der Erscheinungen wird nur hervorgerufen durch den verschiedenen Zeitpunkt der Anwendung und die verschiedene Intensität der Wirkung eines und desselben Verfahrens.

Ja, die Natur ist geradezu ärmlich gestellt in Bezug auf die ihr zu Gebote stehenden Mittel; ja sie ist — und das ist anfangs geradezu unfassbar — vollständig ausser Stande, etwas Neues zu schaffen. Immer wieder die alten Mittel, die alten Kunstgriffe, die alte Handwerksschablone; wechselnde Anwendung, Modificationen in der örtlichen, zeitlichen und quantitativen Ausführung, aber nichts wirklich Neues! Beim höchstentwickelten Organismus, beim Menschen, finden wir nichts, was nicht beim niedrigststehenden, beim einzelligen Urthiere — man braucht nicht zu sagen, angedeutet, vorgeahnt — nein, was nicht dort schon de facto vorhanden ist. Es ist wie beim chinesischen Kunsthandwerk: die Technik bleibt immer dieselbe, nur Anwendung und Ausführung variiren nach Ort, Zeit und Intensität.

Das einzige Mittel, das die Natur anwendet, um Mannigfaltigkeit zu schaffen, ist die Specialisirung nach dem Princip der Arbeitstheilung. Sie specialisirt die einzelnen topographischen Abschnitte der organischen Einheit, der Zelle; sie vervielfältigt die Einheit zu einer zusammenhängenden, geschlossenen Summe von Einheiten und specialisirt dann an den Componenten dieser vielfachen Einheit munter weiter, aber immer nach derselben Schablone, immer nach demselben Recept, immer mit derselben veralteten Technik! Sie künstelt immer mehr bei der Anwendung ihrer Methoden, aber diese Methoden bleiben dieselben — die Natur vermag nichts Neues zu erfinden, zu schaffen!

Verfolgen wir dies nun an den Oberflächenbildungen.

In der Beschaffenheit und Gestaltung der Oberflächen müssen die Beziehungen zur Aussenwelt zum Ausdruck kommen. Diese Beziehungen können wir in zwei Kategorien unterbringen, die ich als Annahme und als Abwehr unterscheiden will. Die erstere Kategorie umfasst die Bestrebungen des Organismus, an der

Aussenwelt theilzunehmen, seinen Anspruch als Bestandtheil der Gesammtwelt zu wahren als den alleinigen Berechtigungsgrund seiner Existenz. Sie umfasst all' die Einrichtungen, die dazu dienen, den Austausch zwischen Organismus und Aussenwelt zu ermöglichen, und zwar nicht nur den Austausch an Materie, sondern auch an Bewegung; also nicht nur die Einrichtungen, die der Aufnahme von gasförmigen, flüssigen oder festen Stoffen, also dem Stoffwechsel (Assimilation behufs Ersatz, Ernährung, Wachsthum, Fortpflanzung) dienen, sondern auch diejenigen, die die Übertragung der Bewegungen der Aussenwelt (Wärme, Licht etc. etc.) auf den Organismus vermitteln, die es also dem Organismus ermöglichen, an der Bewegung der Materie um ihn herum teilzunehmen. Die zweite Kategorie, die der Abwehr, umfasst die Einrichtungen, die dem Organismus seine Sonderexistenz wahren helfen. Unbeschränkter Austausch mit der Aussenwelt in Bezug auf Stoff und Bewegung würde die Sonderexistenz des Organismus einfach aufheben; sein Fortbestehen als abgeschlossenes Kräftecentrum ist nur möglich, solange ein Antagonismus zwischen Organismus und Aussenwelt bestehen bleibt. Es handelt sich hier also um all' die Einrichtungen, die die Einwirkungen der Aussenwelt beschränken, aufhalten, verzögern; also nicht um Abwehr schlechthin, sondern um partielle und bedingte Abwehr, um eine örtlich und quantitativ beschränkte Zulassung.

Stoffe und Bewegungen von der Aussenwelt aufzunehmen, um sie in eigene Stoffe und eigene Bewegungen umzumodeln — ersteres vermitteln die Einrichtungen der Annahme, letzteres ermöglichen die Einrichtungen der Abwehr.

Zum sichtbaren Ausdruck kommen in der stofflichen Beschaffenheit und in der stereometrischen Gestaltung der Oberfläche des Organismus hauptsächlich die Annahme- und Abwehreinrichtungen, die sich auf den Stoffaustausch beziehen. Die Einrichtungen, die den Austausch der Bewegungen ermöglichen und regeln, treten ihnen gegenüber ganz in den Hintergrund, gewinnen nur selten einen prägnanteren Ausdruck.

Um diese letzteren vorwegzunehmen, so verräth uns die Durchsichtigkeit einer Partie die Zulassung von Lichtwellen. Abwehr, Beschränkung der Lichtwellen bedeutet das Auftreten der Pigmentirung: bei dieser ist aber vielleicht in vielen Fällen nicht die blosse Abwehr die Hauptsache, sondern die dabei stattfindende Umwandlung in thermische, chemische u. dgl. Wellen. Der Einfluss der Wärmebewegung macht sich wenig bemerkbar; erst auf sehr hochdifferencirten Entwicklungsstufen treffen wir Einrichtungen, die wir als zur Erhaltung der specifischen Eigenwärme angelegt ansprechen können. Die dritte Bewegungsart der Materie, die Elektricität, kommt nur sehr selten in Betracht; möglicherweise nur bei den eigentlichen elektrischen Organen, denn bei der Nervenfunction ist, wenn sie sich auch durch elektrische Bewegung auslösen lässt, doch nicht auszuschliessen, dass sie nicht chemischer Natur sei — ich stütze mich auf die Langsamkeit der Bewegung und auf die Ermüdungserscheinungen.

Die stofflichen Beziehungen zur Aussenwelt dagegen beherrschen Form und Beschaffenheit der Oberfläche des Organismus; und zwar entsprechen der Annahme Fortsatzbildungen, der Abwehr Hüllbildungen.

Die Fortsatzbildungen verändern die Lage der Einzeltheile der Umgebung zu einander und zum Organismus, sie wirken so theils als directe Greiforgane, theils als Strudelorgane, die der Oberfläche des Organismus oder einer bestimmten Stelle der Oberfläche immer neue Partien der Umgebung zuführen, theils, in Rückwirkung der auf die Umgebung ausgeübten Action, als Locomotionsapparate; gerade wie unsere obere Extremität uns den Bissen in den Mund stecken, dem Gesicht Luft zufächeln und beim Klettern, Schwimmen und Kriechen als Bewegungsorgan dienen kann.

Die Vervollkommnung dieser Fortsatzbildungen, der »Organe« im eigentlichen Sinne (im übertragenen Sinne bezeichnen wir ja vieles als »Organ« häufig durchaus incorrect; in den meisten Fällen müssten wir statt dessen »Apparat« sagen. So ist z. B. die Niere eigentlich kein Organ, sondern ein Apparat; gerade so

wie die Retorte kein Werkzeug, sondern eine Vorrichtung ist) vollzieht sich nach zwei Richtungen: zur grösseren Selbstständigkeit und zur grösseren Dauerhaftigkeit hin. Die grössere Selbstständigkeit, die stärkere Abgliederung von der Hauptmasse schafft den Vortheil grösserer Beweglichkeit und damit den der erhöhten Leistungsfähigkeit. Den ausgestreckten Lappen der Amöben (und der Leukocyten z. B.) gegenüber stellen die Pseudopodien der Rhizopoden eine bedeutende Verbesserung dar. Aber die Pseudopodien müssen jedesmal erst wieder neu erschaffen und müssen ferner bei jeder Gefahr in Sicherheit gebracht werden, da sie besonders leicht verwundbar sind und mit und in ihrer Beschädigung der ganze Organismus beschädigt wird. Als weitere Vervollkommnung tritt daher eine Panzerung auf, die Ausbildung einer Schutzhülle. Würde nur der eigentliche Organismus gepanzert, so bliebe er an den Fortsatzbildungen, resp., wenn diese durch Einziehung in Sicherheit gebracht sind, an deren Austrittsstellen verwundbar. Durch diese Panzerung leidet nun zwar die Beweglichkeit etwas; aber dieser Nachtheil wird übercompensirt durch den Vortheil, dass wir jetzt bleibende, ständige Organe haben anstatt der vergänglichen und vorübergehenden So sind an die Stelle der Pseudopodien der Rhizopoden die Cilien der Infusorien getreten.

Specialbildungen sind die Reduction der Wimpern auf bestimmte Partien der Oberfläche, auf die Stellen grösster Leistungsmöglichkeit oder besonderer Oberflächendifferenzirungen (Wimperkranz des Trichters), die Reduction der Zahl unter besserer Ausbildung der bleibenden (Geisselbildung) u. s. w.

Bei dem Übergang von der Einheit zur einheitlichen Vielheit, also von dem Protozoon zum Metazoon, tritt nun das Princip der Arbeitstheilung in Thätigkeit. Nicht mehr die ganze Oberfläche der einzelnen Zelle des Syncytium, sondern nur der Theil, der zugleich Oberfläche des Ganzen ist, also nur die »freie« Oberfläche trägt noch solche Fortsatzbildungen; Zellen, die die Oberfläche überhaupt nicht mehr erreichen, sind ganz davon ausgeschlossen. Durch Einstülpung wird ein Theil der äusseren Oberfläche zu einer inneren Körperoberfläche; das Entoderm

liegt aber nicht nur geschützter, sondern es werden auch seine Beziehungen zu den Stoffen der Aussenwelt einfacher, gefahrloser, erfordern weniger intensive Weiterbildung. Das schliesslich zwischen Ektoderm und Entoderm auftretende Mesoderm (und Mesenchym) ist von Anfang an ganz von der directen Beziehung zur Aussenwelt ausgeschlossen.

Während nun das Entoderm infolge seiner geschützteren Lage und seiner beschränkteren und gemilderteren Beziehungen zur Aussenwelt nur in sehr viel schwächerem Maasse dem Anreiz zur Weiterausbildung unterliegt, wird das Ektoderm in um so gesteigertem Maasse von dem Verkehr mit der Aussenwelt in Anspruch genommen. Die Aufgaben wachsen mit der zunehmenden absoluten Grösse des Organismus. Eine Abhülfe wird geschaffen durch Arbeitstheilung im Anschluss an voraufgegangene Vervielfältigung der Einheiten: das Ektoderm wird mehrschichtig. Jetzt trägt natürlich nur die oberflächliche Schicht Cilien, während die darunter liegenden Zellen sich ausschliesslich den allgemeinen Aufgaben des Zelllebens widmen. Aber mit weiterer Zunahme der absoluten Grösse des Gesammtorganismus wird die Leistungsfähigkeit der ursprünglichen Organe überhaupt unzureichend; die verhältnissmässig wenigen Zellen, die noch die Oberfläche erreichen, sind so zu sagen ausser stande, für die vielen anderen Zellen die Arbeit mitzuverrichten. An die Stelle der unzureichenden Zellorgane treten Organzellen, zellige Organe; nicht Abschnitte, Abgliederungen der einzelnen Zellen, sondern Abschnitte der Zellsumme, Theilsummen von Zellen des Gesammtorganismus bilden die neuen Organe. Auch hier wird dann wieder derselbe Weg der Vervollkommnung beschritten wie der von den Lappen der Amöben zu den Pseudopodien der Rhizopodien und den Cilien der Infusorien führende: zuerst Fortsatzbildung, dann Abgliederung, dann Ausbau; zuerst Flossensaum, dann Flossen, dann Glieder.

Diese neuen Organe (man unterscheidet ja bisweilen diese aus Zellen bestehenden als »Organa« von den einen Zellabschnitt repräsentirenden »Organula«) machen die alten überflüssig, — aber nicht sofort und nicht gänzlich. Für den »kleinen Dienst«,

wie ich mich ausdrücken möchte, werden sie noch unverhältnismässig lange und zum Theil sogar dauernd beibehalten. Hierbei handelt es sich zum Theil um Spezialisirungen (Stiftzellen der Sinnesepithelien etc. etc.); sonst aber einfach um Aufrechterhaltung der ursprünglichen Zustände.

Statt besonderer Organe machen auch bisweilen neue Hülfseinrichtungen mit grösserem Leistungsvermögen die alten Zellorgane unnöthig bezw. treten für diese, die unzureichend geworden, ein; z. B. eine Muscularis in der Wandung röhrenförmiger Gebilde, die durch ihre Contractionen den Inhalt weiter zu befördern vermag, wo dies die Kräfte der die Oberfläche bekleidenden Wimperbesatzes bereits weit übersteigen würde. Das Wimperkleid bleibt schliesslich nur bestehen, wo es erstens geschützt liegt gegen grobe Insulte, und wo zweitens seine Aufgabe nur in der Fortbewegung von Flüssigkeiten besteht, in denen höchstens feste Körper von minimalen absoluten Dimensionen suspendirt sind: Epithel der Nasenhöhlen und der Bronchien, des Eileiters.

Wir sehen den ursprünglich vorhandenen Wimpernbesatz schwinden an all' den Orten, wo er überflüssig oder mindestens entbehrlich .geworden ist und wo er gleichzeitig zu zart sein würde, um den hier stattfindenden mechanischen Insulten gewachsen zu sein. Letzteres tritt für die äussere Körperoberfläche schon während des Wasserlebens auf, sobald nämlich der Organismus ein gewisses absolutes Maass und Gewicht erreicht, sein eigenes kinetisches Moment (beim Zusammenprallen mit anderen festen Gegenständen) also ein gewisses Maximum überschritten hat. Beim Landaufenthalt würde der Wimperbesatz vollends unmöglich sein, er würde einfach an Eintrocknung zu Grunde gehen. Auf der inneren Körperoberfläche muss er schwinden, soweit er mit der aufgenommenen (noch nicht oder nur wenig vorbearbeiteten) Nahrung in Berührung tritt und sobald diese an Consistenz und Massigkeit zunimmt. Er scheint aber nicht nur da zu schwinden, wo er unmöglich, sondern auch schon da, wo er überflüssig geworden ist; wo also seine Existenz nicht unmöglich, sondern nur unberechtigt geworden ist. Nehmen

wir z. B. das membranöse Labyrinth des Ohrs. Das Gehörbläschen als frühzeitig in die Tiefe gerückter Abschnitt des Ektoderms wird gewiss ursprünglich einen allgemeinen Wimpernbesatz besessen haben; davon hat sich aber nur ein Rest erhalten in specialisirter Form, als Härchenzellen in den neuroepithelialen Abschnitten der inneren Auskleidung. Ist er an den übrigen Zellen zu Grunde gegangen, weil es für ihn nichts zu thun gab, weil weder die Endolymphe selbst noch etwas in dieser Suspendirtes zu bewegen, fortzuschaffen war? Was liegt dann aber vor im Centralcanal des Rückenmarks und in den Ventrikeln des Gehirns? sollen wir etwa aus dem Bestehenbleiben des Wimpernbesatzes beim Kinde schliessen, dass er hier noch als Bewegungsapparat für die eingeschlossene Flüssigkeit zu functioniren, sie etwa nach Art der Schaufelräder in einem künstlichen Wellenbade in ständiger Bewegung zu erhalten hätte, was später beim Erwachsenen nicht mehr nöthig wäre? Allah weiss es besser, fügt der mohamedanische Richter jedem Urtheilsspruche hinzu.

Ob nun aber die blosse Überflüssigkeit, die Functionslosigkeit an sich schon hinreicht, die Cilien verschwinden zu lassen oder nicht: die bei den höheren Organismen sich entwickelnden mechanischen Verhältnisse sind derart, dass sie im grösseren Theile des früheren Wimpernkleides nicht nur die Existenz der Cilien allein, sondern überhaupt die der wimpernbesetzten Zellen selbst unmöglich machen; wie wir im folgenden Abschnitte sehen werden. —

Die Einrichtungen zur Abwehr stellen sich, wie gesagt, in der Gestalt von Hüllbildungen dar. Sie beschränken den Stoffumtausch theils indem sie ihn überhaupt und allgemein erschweren, theils indem sie ihn nur auf bestimmten kleineren Abschnitten der Oberfläche zulassen, auf dem Rest aber ausschliessen. Der Bewegungsaustausch dagegen wird durch andere Einrichtungen regulirt; wir sehen bisweilen dieselbe Einrichtung den Stoffaustausch stark behindern und gleichzeitig den Bewegungsauftausch erleichtern. Z. B. schliesst die in der Ausbildung eines Stratum corneum am Amniotenauge gegebene

Schutzvorrichtung die Ausbildung der Durchsichtigkeit, also der erleichterten Passirbarkeit für Lichtwellen, nicht aus.

Wenn wir nun in dieser Beziehung die Ausdrücke: Hülle, Mantel u. s. w. verwenden, so dürfen wir nicht vergessen, dass diese bildlichen Bezeichnungen eigentlich falsch gewählt sind. Sie bedeuten ja etwas dem Umhüllten Fremdes, und das trifft hier nicht zu. Sie sind dem Organismus nicht fremd, sie sind ein vollwerthiger Theil von ihm; sie sind auch nicht ein Product der Zelle, des Zellleibes, des Protoplasmas, sondern sie sind Protoplasma, modificirtes Protoplasma, sie sind der periphere Theil des Zellleibes. Der beste Vergleich ist der mit der Rinde des gebackenen Brotes. Die von aussen her einwirkende Hitze, das aussen aufgetragene Backfett etc. hat die Peripherie des Brotes von dem Centrum verschieden gemacht; trotzdem aber ist die Rinde auch Brot und keine Hülle, Mantel oder erstarrtes Sekret — das erkennen wir auf dem Durchschnitt an dem Mangel jeglicher Grenze, an dem continuirlichen Zusammenhang. So sind auch Schnecke und Schneckenhaus nicht zwei Dinge, sondern eins; das Schneckenhaus ist nur ein Theil des Ektoderms der Schnecke.

Diese Hüllbildungen sind also periphere Modificationen der Zelle. Die Modification besteht in einem Dichter-, Resistenterwerden. Die grössere Resistenz stellen wir durch directe Beobachtung fest, die dichtere Beschaffenheit deutet uns allein schon ihr stärkeres Lichtbrechungsvermögen an. Beide Eigenschaften scheinen hervorzugehen aus einem Wasserärmerwerden; letzteres können wir direct konstatiren, sobald die Hüllsubstanz uns in grösserer Menge zugänglich wird. Was die Wasserentziehung bewirkt, vermögen wir nicht zu errathen; denn es tritt ja die Bildung auch im Wasserleben auf, wenn sie auch erst im Luftleben ihre höheren Grade erreicht. Die Schutzsubstanz stellt das dar, was wir als Hornstoffe im weiteren Sinne bezeichnen können (Keratin, Chitin etc.). Ihre einzelnen Abarten unterscheiden sich wenig unter einander, und in ihrer chemischen Zusammensetzung, abgesehen von ihrem bedeutend geringeren Wassergehalt, auch wenig und nur unwesentlich vom

unveränderten Protoplasma — wir müssen nur bedenken, dass auch dieses kein chemischer Körper von feststehender Zusammensetzung ist.

Nennen wir also diesen Umwandlungsprocess schlechthin Verhornung, und reserviren die Ausdrücke: Keratinisirung, Chitinisirung etc. für die Specialfälle.

Bei den Wirbellosen kann auf die Verhornung noch eine Mineralisirung (Verkalkung, Verkieselung) folgen, indem nachträglich die umgewandelte Rindenschicht sich mit anorganischen Stoffen verbindet; in der Wirbelthierreihe kommt dies bei den Oberflächenbildungen des Organismus nicht mehr vor.

Die Hüllenbildung tritt nicht plötzlich auf — sie ist immer schon da. Wir sprechen zwar bei Amoeben und bei den amoeboiden Leukocyten von »nacktem«, »hüllenlosem« Zellleib bezw. Protoplasma. Wäre aber hier das Protoplasma des Zellleibs wirklich hüllenlos, so müsste es nach dem Absterben des Organismus in Folge des Wassereindringens einfach zerfliessen. Statt dessen sehen wir diese Gebilde, wenigstens anfangs, sich aufblähen, meistens bis zur vollen Kugelform: das beweist, dass die periphere Schicht mindestens schwächer und langsamer aufquillt als der Rest. Speciell beweist dies die Annahme der Kugelform, denn die Kugel ist ja der Körper mit relativ kleinster Oberfläche; und ebenso, dass der Beginn der vollständigen Auflösung meistens in der Form des Zerplatzens zu beobachten ist: das Zerplatzen bedeutet ja weiter nichts als die Ueberwindung des Widerstandes einer Hülle. Ein Gelatineklümpchen wird beim Aufquellen niemals erst die Form einer regelmässigen Kugel annehmen und niemals platzen. Natürlich darf man aber diese Hüllschicht sich nicht als »doppeltcontourirte Membran« vorstellen; es ist eben nur eine etwas, um ein weniges, resistentere Rindenschicht.

Diese Hüllschicht des nackten, hüllenlosen Protoplasmas der Amoeben und der amoeboiden Zellen ist ja auch allgemein bekannt: es ist die bekannte »körnchenfreie Aussenzone«. Grössere Homogeneität ist ja neben dem stärkeren Lichtbrech-

ungsvermögen optisch das Hauptkennzeichen aller peripheren Protoplasmadifferencirungen.

Bei diesen »hüllenlosen« Organismen ist also bereits eine Hüllschicht vorhanden, aber sie ist für gewöhnlich sehr unentwickelt, so dass sie das Aussenden von Fortsätzen nicht hindert; sie wird bei der Bildung der Lappen, Pseudopodien etc. einfach mitausgezogen. Nur in bestimmten Lebensepochen gewinnt sie eine bessere Ausbildung, wird widerstandsfähiger und grenzt sich alsdann auch gegen das indifferente Protoplasma etwas merklicher ab: Einkapselung, Encystirung.

In diesem Zustande verdient sie den Namen einer Cuticula. Sie ist jetzt nicht mehr eine unbestimmte Rindenschicht, sondern setzt sich merklich, nicht mit absoluter Grenze und mit Discontinuität, aber doch mit raschem Uebergange, gegen das unveränderte Protoplasma ab.

Die Cuticula ist eine dauernde und unentbehrliche Einrichtung bei den Infusorien. Sie fehlt in keiner Lebensperiode und stellt bei ihnen eine ausgesprochene Schutzvorrichtung dar. Verletzen wir sie, öffnen wir sie, nachdem wir das Infusorium einfach (d. h. ohne gleichzeitig durch künstlich herbeigeführte Gerinnung das Protoplasma zu fixiren) abgetödtet haben, so bringt das eindringende Wasser das Protoplasma zum Verfliessen (auf welchem Wege wir ja den Zellkern und sonstige resistentere darin eingeschlossene Gebilde zu isoliren vermögen), während die unverletzte Cuticula das abgetödtete Infusorium noch lange gegen das Eindringen von Wasser schützt.

Als Cuticula ist die Hüllschicht bereits resistent genug, um das improvisirte Aussenden von Fortsätzen unmöglich zu machen; dieselben müssen daher von vorneherein und gleich als Dauerorgane angelegt werden. Auch sie sind mit einer Cuticularschicht bekleidet, einer schwächeren Fortsetzung der Hauptcuticula. Diese »Cilien«, wie wir sie jetzt nennen, sitzen also nach dem gewöhnlichen Ausdruck auf der Cuticula als ihrer Basis. Die activen Bewegungen der Cilien beweisen, dass sie protoplasmatische Fortsätze sind; ihre Resistenz gegen Wasserwirkung, dass sie durch eine Hülle geschützt sind. Wir haben

also axial einen Faden von activem Protoplasma, peripher eine cuticulare Hülle. Die Bewegungen der Cilien sind einheitlich, coordinirt, werden beeinflusst von der Hauptmasse des Zellprotoplasmas: das axiale Protoplasma der Cilie muss also mit der Hauptmasse continuirlich zusammenhängen. Dies kann es aber nur in der Art, dass der axiale Faden die Cuticula an seiner Basis durchbohrt, durchsetzt.

Dies führt uns auf jene Erscheinung, die allen Cuticulae, mit oder ohne Cilienbesatz, eigenthümlich ist und die von jeher die Aufmerksamkeit aller Beobachter auf sich gezogen hat: die bekannte »radiäre«, d. h. zur Oberfläche senkrechte Strichelung oder Streifung.

Man hat die Strichelung auf das Vorhandensein von Porencanälchen zurückgeführt, die die Cuticula durchsetzen und somit siebförmig durchlöchern sollten. An besonders günstigen Objecten vermag man sich jedoch mit unseren heutigen optischen Hilfsmitteln zur Genüge zu überzeugen, dass diese Poren nicht nach aussen führen, sondern unter der Oberfläche blind endigen. Und je dicker die Cuticula wird, je stärker sie sklerosirt, desto mehr schwinden diese Porencanäle; gerade dann, wenn sie für den vorausgesetzten Zweck (Austausch zwischen Zellinhalt und umgebenden Medium) am nöthigsten sein würden, sind sie gänzlich verschwunden.

Ich sehe deshalb in der Strichelung der Cuticula nur den Ausdruck des ursprünglichen Zustandegekommenseins. Die Rindenschicht der allgemeinen Oberfläche, sowie der auf ihr sich erhebenden Fortsätze sklerosirte durch Umwandlung des Protoplasmas. Die Substanz der Cuticula vermag aber nicht selbstständig weiter zu wachsen; wirklich zu wachsen, durch Assimilation zu wachsen vermag nur das unveränderte Protoplasma. Dickenzunahme der Cuticula ist also nur möglich dadurch, dass immer mehr eigentliches, ursprüngliches Protoplasma sich in Cuticulasubstanz umwandelt. Nach der althergebrachten Eintheilung wächst also die Cuticula durch Apposition, durch Ansatz von innen, vom undifferencirten Protoplasma her. Diesen Wachsthumsmodus erkennen wir auch an der Thatsache, dass

alle etwas beträchtlicheren Cuticularbildungen horizontale Schichtung zeigen als Ausdruck periodischer Schwankungen im Zellleben, im Leben des ganzen Organismus. Die Schichtungen sind gewissermaassen die Jahresringe, sie markiren die gleichzeitig angelegten Partien.

Nun baue man im Geiste den Cuticularmantel an einer mit Fortsätzen versehenen Oberfläche auf. Der Rumpf der Zelle wird natürlich stärker apponiren als die sehr viel geringere Protoplasmamenge der Fortsätze. Nun könnte man einwenden, dass ja alsdann das Protoplasma der Fortsätze abgeschnitten werden müsse, abgemauert, abgedämmt durch die Cuticularsubstanz. Aber da, wo sich der Fortsatz aus der Hauptmasse des Protoplasmas erhebt, ist ja nicht Peripherie, und wird deshalb auch nicht umgewandelt; das geschieht nur zwischen den Basen der Fortsätze, und so bleibt der axiale Protoplasmastrang der Cilie in Continuität mit der Hauptmasse des centralen Zellprotoplasmas. Erst wenn das ganze Protoplasma des Fortsatzes umgewandelt wäre, würde seine Basis zur Peripherie werden und die Anlagerung erlauben.

Solche totale Umwandlung des Protoplasmas der Fortsätze scheint nun allerdings vorzukommen; wenigstens kann ich mir die unbeweglich gewordenen Fortsätze (Borsten, Bürstenbesatz etc.) nur als auf diesem Wege zu stande gekommen vorstellen.

Wie haben wir uns nun das Zustandekommen der gestrichelten Cuticula in den Fällen zu denken, in denen kein Wimperbesatz besteht?

In den meisten Fällen können wir nachweisen, dass hier früher ein Wimperbesatz bestand. Auf der ganzen äusseren und inneren Körperoberfläche war dies ursprünglich der Fall; der Wimperbesatz ist erst im Laufe der Entwicklung durch Rückbildung verloren gegangen, und zwar vielfach erst im Laufe der ontogenetischen Entwicklung, wie wir weiter unten sehen werden. Im letzteren Falle ist ja das Vorkommen einer Strichelung ohne weiteres verständlich; in den anderen, wo Cilien, wenn auch noch so rudimentäre, überhaupt nicht erst angelegt werden (auf die Frage, ob sich dies mit Sicherheit aus-

schliessen lässt, werde ich weiter unten eingehen), müssten wir das Auftreten der Strichelung als atavistisch bezeichnen.

Wir haben also folgende Stadien: bewegliche Cilien einer gestrichelten Cuticula aufsitzend (starre Borsten auf einer Cuticula); gestrichelte Cuticula ohne Fortsätze; homogene Cuticula, ev. horizontal geschichtet.

Bei dem Übergang vom Protozoon zum Metazoon verhält sich die Cuticula genau wie der Wimperbesatz. Er überzieht nur die freie Partie der Zelloberfläche: die Cuticula wird zum Cuticularsaum; er fehlt gänzlich an den Zellen, die von der freien Oberfläche abgeschnitten sind.

Seine bei den Metazoen stattfindende Vervollkommnung habe ich zum Theil schon oben vorweg genommen. Ursprünglich ein cilienbesetzter Saum, wird er — die Borstenbildung stellt ja nur eine Ausnahme dar — zum gestrichelten Cuticularaum; dann zum homogenen Cuticularsaum. Die Säume der einzelnen Zellen verschmelzen mit einander und bilden so eine allgemeine Cuticulardecke, die bei weiterer Zunahme zum geschichteten Cuticularpanzer (bei nachträglicher Mineralisirung: Schaalen, Gehäuse) sich entwickelt. Weiter bringen es die Wirbellosen nicht. Bei den Wirbelthieren jedoch treten weitere und anscheinend neue Vervollkommnungen auf, auf die ich nachher eingehen werde.

Der Übergang von den Einzelcuticulä zur allgemeinen einheitlichen Cuticulardecke veranlasst mich, auf die physiologische Bedeutung der Cuticularbildungen näher einzugehen.

Sie sind Einrichtungen zur Abwehr, aber nicht zur absoluten, sondern nur zur relativen Abwehr; nicht zur gänzlichen Verhinderung, sondern nur zur Einschränkung des Stoffaustausches.

Wäre der Schutz z. B. bei einem Protozoon ein absoluter, so würde dasselbe sich in sich selbst verzehren und so zu Grunde gehen. Selbst eine geschlossene Cuticula muss also wenigstens in beschränktem Maasse für gelöste Stoffe durchgängig bleiben. Eine fast vollkommene Absperrung finden wir vielleicht in der Encystirung; aber hier stellt sie nur eine vorübergehende Episode dar. Dagegen finden wir bei manchen Infusorien eine in geschützter Lage angebrachte Unterbrechung der Cuticula, eine

Lücke oder richtiger wohl starke Verdünnung im Grunde einer Einsenkung (des bekannten Trichters), der sogar die Aufnahme nicht gelösten Stoffes erlaubt.

Bei den Metazoen handelt es sich auch nur um Erschwerung, nicht um gänzliche Abschliessung, und zwar ist auch hier die Erschwerung entweder eine allgemeine oder sie wird durch locale Ausschliessung resp. Zulassung regulirt.

Ist der ganze Körper in eine gleichmässige Cuticula gehüllt, so wirkt diese diffusionserschwerend. Wir finden diesen Zustand wohl bei den darmlosen Parasiten verwirklicht, z. B. bei den Bandwürmern. Weit verbreiterter ist das Princip der localen Einschränkung. Der einfachste Fall ist der, dass der Cuticularsaum die freie Oberfläche der Zelle so ziemlich undurchdringlich macht. Dann ist der Stoffverkehr beschränkt auf die schmalen Räume zwischen den Zellen, auf die Intercellularräume des Epithels. Solange diese offen auf der Oberfläche ausmünden, bieten sie ein Eingangsthor für von aussen her eindringende Stoffe. Die Enge des Eingangs beschränkt jedoch und verlangsamt deren Eintritt, und die Enge der Intercellularräume verhindert eine stärkere Anhäufung; so wird der an den nicht durch Cuticularbildung geschützten Zellwänden vor sich gehende Austausch ein sehr viel weniger intensiver.

Aber bei stärkerer Ausbildung des schützenden Princips wird auch diese Eingangspforte geschlossen. Die Cuticularsäume legen sich fest aneinander und schliessen so die Intercellularräume nach aussen hin ab. Diese totale Grenzsperre ist jedoch nicht universell, sondern nur regionär; in den übrigen Regionen bleiben die Einfuhrstrassen geöffnet. Selbstverständlich ist ein solcher absoluter Abschluss auf den gefährdetsten Partien zu finden, der bedingte Abschluss auf den geschützten. So sehen wir im Höchstgrade die ganze äussere Oberfläche des Körpers, ja schliesslich sogar auch noch den gefährdetsten Theil der inneren Körperoberfläche, nämlich die Eingangshöhle, undurchdringlich gemacht, während der Rest der inneren Oberfläche den nothwendigen Stoffaustausch zu besorgen hat.

Doch kehren wir zu den Abschlussvorrichtungen selbst

zurück. Ist das Epithel mehrschichtig geworden, so fällt die Cuticulabildung der obersten Schicht zu. Doch können wir hier nicht ohne weiteres von Arbeitstheilung reden, denn häufig ist der Besitz einer Cuticula das Einzige, was die obersten Zellen von den übrigen unterscheidet. Eine solche ist vielmehr erst zu constatiren, wenn dieser oberflächlichsten Zellschicht die Cuticularbildung als hauptsächlichste oder einzigste Aufgabe zugewiesen ist. Das äussert sich darin, dass der Cuticularsaum einen unverhältnissmässig grossen Theil der ganzen Zelle einnimmt, so dass das Mengenverhältniss des umgewandelten und des unveränderten Protoplasmas sich auffallend zu Ungunsten des letzten verändert hat. Die Zellen der oberflächlichsten Lage sind protoplasmaarm und daher platt, die der anderen Schichten protoplasmareich und daher kubisch oder cylindrisch, — wenn wir die Cuticula aus der Rechnung fortlassen.

Aber nöthig ist diese Arbeitstheilung für die Erzeugung einer mächtigen Cuticula an und für sich nicht. Vielmehr sehen wir bei Wirbellosen gerade die mächtigsten Cuticularbildungen von einschichtigen Hautepithelien producirt werden. Im fertigen Zustande haben wir alsdann, wenn wir die Cuticula nicht mehr zur Zelle rechnen, eine einfache Schicht sehr stark abgeplatteter Zellen, abgeplattet bedeutet aber protoplasmaarm, weil abgeplattete Zellen ceteris paribus auf gleicher Bodenfläche eine geringere Menge activen Protoplasmas besitzen als minder abgeplattete — diese Protoplasmaarmuth aber wiederum lässt uns erkennen, dass diese Zellen kaum noch eine andere Aufgabe haben werden als die Hervorbringung von Cuticulasubstanz. Die Steigerung der Leistungsfähigkeit ist hier also nicht durch Arbeitstheilung, sondern durch blosses Einseitigwerden erreicht.

Bei den Wirbellosen bleibt es, wie gesagt, bei einfacher Cuticularbildung. Es werden dabei hohe Grade von Leistungsfähigkeit erreicht: die mächtigen Schalen- und Gehäusebildungen, die gegen die grössten grobmechanischen Angriffe Schutz gewähren, die undurchdringlichen Chitinpanzer, die selbst dem gefährlichsten Agens, der austrocknenden Wirkung der Luft, erfolgreich Widerstand leisten.

Bei den Wirbelthieren arbeitet die Natur anfangs auch mit Cuticularbildungen. Wenn es dann aber gilt, grösseren Ansprüchen zu genügen, so steigert sie nicht, wie bei den Wirbellosen, Härte und Dicke der Cuticula, sondern sie geht zu einem anderen Princip über, zur Bildung des Stratum corneum.

Der principielle Unterschied zwischen dem Chitinpanzer eines Wirbellosen und dem Stratum corneum (sammt seinen Derivaten: Nägel, Hörner, Schildpatt etc.) ist ja der, dass Cuticularbildungen aus sklerosirten Zelltheilen, Hornbildungen (im engeren Sinne) dagegen aus sklerosirten ganzen Zellen bestehen.

Der Uebergang ist ein ganz plötzlicher und knüpft sich an ein ganz bestimmtes Ereigniss an, nämlich an den Wechsel des umgebenen Mediums. Bei den Fischen ist die äussere Körperoberfläche noch durch einen Cuticularsaum abgeschlossen, bei den Amnioten dagegen durch ein Stratum corneum.

Die Erscheinung, dass eine Einrichtung, die sich aus Zelltheilen zusammensetzt, ersetzt wird durch eine solche, zu deren Bildung ganze Zellen zusammentreten, ist uns nicht neu, vielmehr als üblicher Weg zur Erreichung vollkommenerer Leistungen längst bekannt — Specialisirung von ganzen Zellen anstatt von Zelltheilen haben wir ja z. B. beim Ersatz der Cilien durch eigentliche Organe vorhin besprochen. Das einzig Auffallende ist hier nur das anscheinend Sprungweise des Wechsels, der unvermittelte Uebergang zu etwas ganz Neuem. Natura non facit saltus, heisst es doch, und ich habe ja eingangs behauptet, dass die Natur nichts wirklich Neues zu schaffen im Stande sei.

Nun, glücklicher Weise verläuft die Grenze, die in dem Wechsel des umgebenden Mediums und in dem Auftreten eines Stratum corneum gegeben ist, nicht zwischen zwei Wirbelthierklassen, sondern mitten durch eine Classe hindurch. Die Amphibien sind als Larven Fische, im erwachsenen Zustande Quadrupeden; sie besitzen als Larven eine Fischepidermis, als erwachsene Thiere eine Amniotenepidermis. Dem glücklichen Umstande, dass diese Thierclasse noch nicht ausgestorben ist, verdanken wir die Möglichkeit, die Umwandlung Schritt für Schritt verfolgen zu können.

Ich habe seiner Zeit[1]) die Umwandlung der Epidermis bei den Amphibien eingehend untersucht und hebe aus der Beschreibung das uns hier Interessirende kurz hervor. Schon längere Zeit vor der eigentlichen Metamorphose und vor dem Verlassen des Wassers wandelt sich die oberste Lage der Epidermiszellen, eben die mit dem gestrichelten Cuticularsaum versehenen Zellen, in ein echtes Stratum corneum, d. h. in eine einschichtige geschlossene Lage total (exclus. Zellkern) verhornter Zellen um. Dieses Stratum corneum wird kurz vor dem Verlassen des Wassers bereits abgestossen: erste Häutung. Der Ersatz ist bereits fertig vorhanden; bevor das erste Stratum corneum abgestossen wird, haben sich die angrenzenden tieferen Zellen zu einer besonderen Schicht geordnet, sind unter starker Abplattung verhornt und haben so das zweite Stratum corneum gebildet. Dieser Vorgang wiederholt sich im späteren Leben als periodische Häutung.

Das erste Stratum corneum entsteht also durch Verhornung der ursprünglichen Oberflächenzellen — Stratum corneum larvale habe ich es genannt — das zweite und die folgenden durch Verhornung von Zellen des Stratum mucosum. Der Unterschied ist am fertigen Stratum corneum noch deutlich wahrzunehmen. Im ersten Stratum corneum liegt der Kern dicht an der Basis der Zelle und ist von der Oberfläche durch eine breite Zone getrennt; diese Zone entspricht eben dem früheren Cuticularsaum. Im zweiten Stratum corneum dagegen und in den folgenden liegt der Kern genau in der Mitte, denn die Bildung eines Cuticularsaums wiederholt sich nicht; vielmehr verhornt die ganze Zelle direct.

Diese Thatsache ist von grosser principieller Bedeutung. Man könnte ja sagen, dass hier die Bildung eines Cuticularsaums einfach unnöthig sein würde, da ja das alte Stratum corneum den Schutz ausübt; aber davon ganz abgesehen — die Zellen der tieferen Schicht sind ganz ausser Stande, eine Cuticularschicht zu bilden.

Es entspricht diese Unmöglichkeit einem ganz allgemein

1) Morphol. Jahrb. VI. 1880.

gültigen Gesetze, dem nämlich, dass Differenzirungsproducte eo ipso auch Specificität erlangen. Wenn Wolf und Fuchs auch einen gemeinsamen Stammvater haben, so erzeugt doch seit der Trennung der Wolf nur Wölfe, niemals Füchse. Muskelzelle und Nervenzelle sind Theilungsabkömmlinge einer und derselben Zelle, aber seit sie sich differenzirt haben, sind sie specifische Zellen, gehen nicht mehr in einander über. So selbst hier beim Epithel. Die mit Cuticularsaum (und ev. Wimperbesatz) versehenen Zellen des einschichtigen Epithels haben sich beim Zweischichtigwerden differenzirt in Oberflächenzellen und tiefe Zellen und seitdem vermehren sich beide Arten nur in sich. Man könnte sich ja vorstellen, dass eine Cuticulazelle bei der Theilung sich in eine Oberflächenzelle und eine tiefe Zelle theilen könnte; und ebenso könnte man calculiren, dass die tiefen Zellen ja auf einen primitiveren Zustand zurückgekehrt seien und könnte ihnen auf Grund dessen die Fähigkeit vindiciren, beim Emporrücken an die Oberfläche einen Cuticularsaum zu produciren. Aber das geschieht nicht, denn die tiefen Zellen sind nicht einfach primitiver geworden, sondern sind ebenfalls in ihrer Art specificirt. Wenn wir in einem mehrschichtigen Epithel mit Cuticulabildung an der Hand der karyokinetischen Figuren die Tochterzellenpaare aufsuchen, so sehen wir, dass sie entweder beide einen Cuticularsaum tragen oder beide eines solchen entbehren. Hieraus ist auch die bekannte Thatsache zu erklären, dass grössere Substanzverluste in einem geschichteten Cylinderepithel, z. B. im Kehlkopf bei der Heilung durch ein »geschichtetes Pflasterepithel« ersetzt werden. Das geschichtete Cylinderepithel wird nach aussen abgeschlossen durch einen (event. bewimperten) Cuticularsaum. Bei einer Regeneration sind die tiefen Zellen rascher bei der Hand, vermehren sich auch rascher, da sie, wasserreicher und besser ernährt, grössere vitale Activität zu entwickeln vermögen. Sie haben daher den Grund des Defects rasch wieder überzogen (waren hier vielleicht auch noch zum Theil erhalten geblieben), während die Cuticulazellen nur langsam von den Wundrändern her nachrücken. Dauert dies zu lange, liegen die hierfür nicht geeigneten tiefen Zellen zu

lange blos, so verhornen die oberflächlichsten von ihnen, und wir haben dann ein Epithel, das nach aussen mit einem Stratum corneum abschliesst; also das, was unter der absurden Bezeichnung: geschichtetes Pflasterepithel zu verstehen ist. Diese Vorgänge können wir antreffen bei tuberculösen Geschwüren im Kehlkopf, bei Ozaena der Nasenhöhle. Schwieriger zu erklären ist das Auftreten eines »geschichteten Pflasterepithels« an Stelle eines einschichtigen Epithels, wie es nach hartnäckigen Katarrhen im Uterus und in der Urethra beobachtet ist. Wir haben uns wohl vorzustellen, dass die andauernde Reizung eine entzündliche Proliferation der Epithelzellen hervorruft, die zur Mehrschichtigkeit geführt hat; die beständig abgestossen werdenden Epithelzellen gehören natürlich den oberen Lagen an, und wenn nun die Entzündung sich legt, so sind nur tiefe Zellen vorhanden; und diese wiederum vermögen als Abschluss nichts anderes zu bilden als einen Schorf verhornter Zellen, ein Stratum corneum.

Aber wir haben immer noch die tiefe Kluft zwischen der Bildung einer Cuticula auf der freien Oherfläche der Zelle und der totalen Verhornung des ganzen Zellleibes. Nun, was ist denn das Wesen der Cuticulabildung? Die Umwandlung des periphersten Protoplasmas in eine resistentere Modification. Und was ist Verhornung (speciell jetzt bei den Wirbelthieren)? Umwandlung des gesammten Protoplasmas des Zellleibes in jene Modifikation, die wir bei den Wirbelthieren als Keratin bezeichnen. Ich hatte s. Z. vermuthet, dass die Modification des Protoplasmas, die die Cuticula bildet, mit dem Keratin identisch sei. Untersuchungen, die ich daraufhin im Laboratorium des Heidelberger physiologischen Instituts unter der liebenswürdigen Leitung und Beihülfe des Directors desselben, unseres hochverehrten Herrn Geheimraths Kühne, mittelst der Trypsinverdauungsmethode anstellte, ergaben den Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme. Also die Cuticulabildung besteht in der Keratinisirung der Rindenschicht des Zellleibes. Sie ist insofern unvollkommen, als sich in diese keratinisirte Schicht hinein noch Fortsätze unveränderten Protoplasmas erstrecken. Solange dieses Verhältniss

besteht, ist der Cuticularsaum gestrichelt. Bei der Bildung des ersten Stratum corneum sehen wir nun den Saum gleichartig werden, die Strichelung sich verwischen: die in der Cuticula eingeschlossenen Partien unveränderten Protoplasmas sind nun ebenfalls verhornt. Dann wird die Absetzung des Saums gegen den Zellleib immer undeutlicher; nicht auf Kosten der Cuticula, sondern des übrigen Zellleibs, dessen Inhalt (excl. Kern) immer homogener wird, immer stärker lichtbrechend: die Keratinisirung hat jetzt sämmtliches Protoplasma umgewandelt.

Die Dicke (Höhe) der Zelle nimmt im geraden Verhältniss mit der Stärke der Verhornung ab. Bei den Amphibien stellen die Zellen des Stratum corneum sich immer noch als einfach niedrige dar; wirklich pflasterförmig, abgeplattet, breitgewalzt werden sie erst bei den höheren Graden der Verdichtung, wie sie die Keratinisirung bei den Amnioten erreicht. Aber auch hier noch können wir die Intensität der Umwandlung bemessen an dem Grade der Abplattung, der Verminderung des senkrechten Durchmessers.

Die Mitte ist immer noch am dicksten, sie wird gewissermaassen durch den Kern gestützt. Dieser erleidet bei der Verhornung eine allmäliche Rückbildung bis zum gänzlichen Verschwinden. Die dabei sich abspielenden Vorgänge habe ich anderen Orts[1]) eingehend geschildert. Verstehen lässt sich die Nothwendigkeit seines Zugrundegehens bei der Verhornung sehr leicht. Der Kern ist mit seiner Existenz enger an den Zellleib gebunden als umgekehrt; entkernte Zellen können unter Umständen noch lange vegetiren, freigewordene Kerne gehen dagegen gleich zu Grunde. Der Kern ist also wohl an die Ernährung durch Stoffe gebunden, die das Protoplasma des Zellleibes präformirt. Je mehr Protoplasma umgewandelt wird, je weniger actives Protoplasma im Zellleib übrig bleibt, desto mangelhafter wird der Kern ernährt. Mit fortschreitender Verhornung nimmt er deshalb an Volumen ab, er magert ab und stirbt schliesslich an Entkräftung. Seine Leiche erhält sich noch längere Zeit als eingeschrumpfte Mumie, deren Bestand-

1) Virchow's Archiv C III. 1885.

theile sich nach und nach deconstituiren; sie verlieren an Lichtbrechung, an Färbbarkeit. Schliesslich ist nichts mehr vorhanden; die verhornte Zelle schliesst einen Hohlraum ein, der im vollen Sinne des Worts leer zu sein scheint. So gibt auch der Kern einen brauchbaren Maassstab ab zur Beurtheilung der Intensität und Extensität der Verhornung.

Dass der ganze Vorrath an activem Protoplasma aufgebraucht wird, hat aber noch eine weitere Bedeutung. Damit ist die Zelle todt, ein anorganisches Gebilde. Als solches ist sie dem unaufhaltsamen Verbrauch unterworfen, sie vermag die Abnutzung nicht wieder auszugleichen. Nach einer bestimmten Zeit muss sie durch eine neue ersetzt werden; und diese muss schon alle Stadien der Umwandlung durchlaufen haben, wenn die alte abgängig wird. So sehen wir bei der Amphibienlarve unter dem ersten Stratum corneum schon das zweite vorbereitet werden; und schon vollständig ausgebildet sein, wenn das erste bei der ersten Häutung abgestossen wird.

Weiterhin vervollkommnet sich dieser Vorgang. Bei den Amnioten haben wir nicht eine verhornte Zelllage, resp. zwei, eine actuelle und eine Ersatzschicht, sondern eine ganze Reihe von Schichten mit allen Uebergängen des Verhornungsprocesses. Dadurch wird der ungestörte Verlauf des Ersatzes gesichert; die Erneuerung ist stetig, nicht periodisch und so geschützt gegen störende Ereignisse beim Uebergange. Noch eine weitere Verbesserung ist damit verbunden. Das mehrschichtige Stratum corneum der Amnioten besteht nicht aus selbständigen Einzelschichten, sondern aus aufeinander geschichteten selbständig bleibenden Zellen. Beim Amphibium sind die Zellen der Hornschicht mit einander verschmolzen. Ein bei der Häutung abgestossener Fetzen zeigt bei Flächenansicht die früheren Zellgrenzen als hellere Linien, aber der Zusammenhang ist ein so inniger, dass Risse ebenso gut quer durch die Zellen verlaufen als zwischen ihnen. Bei den Amnioten dagegen sind die Zellen leichter von einander zu trennen, sie verschmelzen nicht mit einander, sondern schieben sich in einander wie die Steine einer Backsteinmauer. Dadurch wird eine grössere Elasticität des Ver-

bandes erreicht und die Gefahr des Aufblätterns, sowie die des übermässigen Weiterschreitens von Rissen und Sprüngen umgangen.

So stellt der ganze Process der Hornschichtbildung nur eine Fortführung der Cuticulabildung dar; vom gestrichelten Cuticularsaum bis zum vielschichtigen Stratum corneum haben wir nirgends eine Unterbrechung. Die Natur schafft nichts Neues, ihr schöpferisches Können hat sie gleich beim ersten Act ausgegeben; weiterhin vermag sie nur zu modificiren, zu specialisiren, nur Variationen über dasselbe alte und erste Thema zu liefern. Der Schritt vom ersten kernhaltigen Protoplasmaklümpchen bis zum Homo sapiens verschwindet ganz gegen die unendliche Kluft, die jenes von der nicht organisirten Materie trennt. Und was ist es schliesslich, was jene absolut unübersteigbare Kluft ausmacht? Etwas ganz Unscheinbares, etwas ganz Banales und Triviales, etwas was man sich beinahe genirt laut auszusprechen: das Fressen und Verdauen — wissenschaftlich gesprochen: die Fähigkeit, zu assimiliren!

Wenden wir uns nunmehr zu unserem eigentlichen Thema. Beim Wirbelthier bleibt die innere Körperoberfläche auf einer sehr niedrigen Stufe stehen. Vom Mund bis zum After wird die Oberfläche ursprünglich von flimmernden Cuticularsäumen bekleidet. Der Wimperbesatz erhält sich nur im Tractus respiratorius; im Tractus digestorius bleibt nur der gestrichelte Cuticularsaum. Im Anfangstheil genügt dieser späterhin nicht mehr, er vermag den mechanischen Insulten durch die aufgenommene Nahrung nicht genügenden Widerstand zu leisten; daher wird er im Mund und im Oesophagus durch ein vielschichtiges Stratum corneum ersetzt. Sobald aber der Bissen in den grossen Aufweich-Bottich, den Magen, gefallen ist, wird er unschädlich: von der Cardia bis zum Anus bleibt dauernd der gestrichelte Cuticularsaum. Analoge Verhältnisse haben wir bei den Genitalien: soweit der unpaare Abschnitt der Müller'schen Gänge auf das Passirenlassen fester Gegenstände abgestimmt ist, bildet sich ein »geschichtetes Pflasterepithel« aus (Vagina); im Rest

bleibt der ursprüngliche bewimperte Cuticularsaum (Uterus, Tube).

Die äussere Körperoberfläche war ebenfalls ursprünglich mit einem Wimperkleid versehen. Bei den Fischembryonen dürfte dies feststehen; bei den Amphibienlarven ist es wenigstens stellenweise nachgewiesen, indem man wenigstens auf Hautinseln flimmernde Cilien beobachtet hat. Ich selbst habe seiner Zeit bei sehr jungen Larven von Salamandra maculosa das Bestehen eines rückgebildeten allgemeinen Wimperkleides feststellen können in Gestalt einer dichten Besetzung der ganzen Epidermis mit stark verkürzten und bewegungslosen Cilien (a. a. O. S. 485).

Weiterhin sind die Cilien verschwunden und es bleibt nur der gestrichelte Cuticularsaum, der für die Fischepidermis charakteristisch ist. Die Intercellularräume öffnen sich nach aussen; das Epithel ist mehrschichtig, ja vielschichtig und von den Zellen der tiefen Lagen (niemals der oberflächlichsten!) differencirt sich eine Anzahl zu besonderen Gebilden, den Leydig'schen Zellen. Es sind dies grosse blasige Zellen mit stark vacuolisirtem Protoplasma; den Inhalt der Vacuolen bildet eine schleimartige Substanz. Sie bleiben zeitlebens geschlossen und erreichen nie die Oberfläche.

Denselben Zustand finden wir bei den jüngeren Amphibienlarven. Bei den jüngsten, die ich untersuchte, war die Epidermis zweischichtig. Die obere Schicht war mit dem gestrichelten Cuticularsaum versehen; in der unteren begannen einige Zellen sich zu Leydig'schen Zellen zu differenziren. Dann wird das Stratum mucosum mehrschichtig. Die Leydig'schen Zellen verhalten sich, so lange sie vorhanden sind, wie bei den Fischen, d. h. sie öffnen sich nie und erreichen nie die Oberfläche. Die Intercellularräume münden, wie bei den Fischen, frei auf die Oberfläche.

Nach einem von E. Mehnert besonders betonten Gesetz haben alle wichtigeren Entwicklungsvorgänge die Tendenz, sich bei der Vererbung rückwärts zu verschieben, d. h. immer früher zu beginnen, immer mehr dem ursprünglichen Termin des Eintretens vorauszueilen. So sehen wir auch hier bei den Am-

phibien das grosse Ereigniss des Aufenthaltswechsels lange vorher seine Schatten vorauswerfen.

Das erste, was wir wahrnehmen, ist der Umstand, dass die Cuticularsäume mit einander verschmelzen und so die Intercellularräume nach aussen abschliessen. An einigen Orten tritt dies besonders früh auf, so an den bekannten Kiemenplatten und auf der Innenseite der Hautfalte, die die Kiemenspalten von unten her deckt; hier habe ich sie schon bei ziemlich jungen Larven geschlossen gefunden. Diese Orte sind dadurch ausgezeichnet, dass das Epithel stets zweischichtig bleibt, die Zellen beider Lagen sehr niedrig sind, und dass sich hier niemals Leydig'sche Zellen finden.

Es gibt dies wohl einen Fingerzeig auf die functionelle Bedeutung dieser räthselhaften Zellen. Hier, wo nur zwei Zelllagen vorhanden und die Zellen beider Lagen sehr niedrig sind, wo also das ganze Epithel einen sehr geringen Dickendurchmesser hat, und wo ferner die Intercellularräume sich frühzeitig nach aussen abschliessen, kommt es überhaupt nicht zur Ausbildung von Leydig'schen Zellen. An den anderen Orten ist ihr Entstehen und ihre Entfaltung verknüpft mit der grösseren Dickenzunahme des Epithels, ihr Vergehen mit dem Verschluss der Intercellularräume nach aussen; denn sie beginnen sich rückzubilden mit der Ausbildung des ersten Stratum corneum und sind schon bis auf die letzten Spuren verschwunden, wenn das zweite Stratum corneum (das erste definitive) fertig ist und das Thier das Wasser verlässt. Wir ersehen daraus, dass sie Hilfsorgane sind, deren Function nothwendig wird, sobald das Epithel eine gewisse Dicke überschreitet und solange die Intercellularräume frei mit der umgebenden Flüssigkeit communiciren.

Der Abschluss beginnt am oberen freien Rande des Saumes. An Flächenpräparaten sieht man alsdann bei oberflächlichster Einstellung die Zellgrenze als scharf gezogene Linie, die sich beim Senken des Tubus allmählich zu einer breiten, von Protoplasmabrücken durchsetzten Strasse erweitert. Auf den nicht specialisirten Strecken der Oberhaut beginnt dies erst, wenn die Strichelung der Cuticularsäume anfängt undeutlich zu werden,

also zur Zeit, wo die ersten Anfänge der für den Wechsel des umgebenden Mediums erforderlichen Umwandlungen in die Erscheinung treten.

Die freie Ausmündung der Intercellularstructuren ist in neuerer Zeit gerade für die Epidermis der Amphibienlarve bestritten. Man hat wohl zum Theil zu alte Stadien untersucht, nicht berücksichtigend, dass der ursprüngliche Zustand nicht so lange bestehen bleibt, bis die Larve ihre Kiemen abwirft und ans Land steigt, sondern dass die Vorbereitungen dazu schon weit früher beginnen, schon zu einer Zeit, wo die Larve noch den reinen Fischtypus darbietet. Ferner ist es durchaus nicht gleichgiltig, welche Proceduren bis zur Untersuchung vorgenommen werden. Wo ich am lebenden und am überlebenden Objecte ein Loch sehe, da ist ein Loch — gleichgiltig, ob später, nachdem eine Reihe der eingreifendsten Proceduren mit dem Object vorgenommen worden sind, sich dort ein Loch findet oder ein schwarzer Klecks. Je weniger Proceduren man vornimmt, desto besser. Färbungen erleichtern die Auffindung von structurellen Verhältnissen, aber man muss das Aufgefundene am ungefärbten Präparat verificiren können. Bei der Untersuchung solcher delicaten histologischen Structuren sind alle eingreifenden Agentien durchaus zu vermeiden, namentlich alle Stoffe und Flüssigkeiten, die nicht wasserlöslich sind — Aether, ätherische Oele u. dgl. Es ist schon schlimm genug, dass wir den Alkohol nicht zu entbehren vermögen. Einbettungen sind absolut verwerflich, ganz besonders aber die Paraffindurchtränkung. Wer nicht ohne Einbettung und wo möglich auch ohne Mikrotom Durchschnitte von genügender Feinheit herzustellen vermag, der möge sich lieber auf embryologische Untersuchungen beschränken.

Der Schluss breitet sich dann auf die ganze Dicke des Saums aus — weiter braucht er nicht zu gehen, da ja die Zelle allmählich ganz in den Saum aufgeht. Wir haben dann einen räumlich totalen Abschluss gegen die Aussenwelt. An Intensität nimmt dieser Abschluss noch weiter zu, indem die keratinisirte Substanz immer dichter, immer fester, immer härter wird — zuerst ist sie noch ziemlich wasserhaltig, wie wir uns bei Vertrocknungsversuchen überzeugen können — während die obersten Zellen des mehrschichtigen Stratum corneum der Amnioten normalerweise wohl fast gänzlich wasserfrei sind.

Ich muss es nun leider unentschieden lassen, ob und wie weit sich in der embryonalen Entwicklung der Amniotenepidermis die Charaktere der Fischepidermis: Wimperkleid, dann gestrichelter Cuticularsaum, noch nachweisen lassen, mangels zuverlässiger, erschöpfender Angaben und Eigenuntersuchungen.

Nach den allgemeinen Angaben zeigt das früheste untersuchte Stadium der Epidermis des Menschen bereits ein einschichtiges Stratum corneum auf einem einschichtigen Stratum mucosum. Jedenfalls aber treten die ursprünglichen Verhältnisse an einem Orte noch wieder auf, nämlich in der Conjunctiva — denn hier finden wir sie bis zuletzt.

Wir theilen die Conjunctiva ja gewöhnlich ein in die C. palpebrarum und die C. bulbi. Ich brauche hier eine andere regionäre Eintheilung und werde desshalb unterscheiden Conjunctiva corneae, C. palpebrarum und C. fornicis; unter letzterer verstehe ich die ganze Conjunctiva vom Cornearand bis zum Tarsusrand. Ihr Epithel ist im Folgenden unter der Bezeichnung: Conjunctivaepithel verstanden, gegenüber dem Corneaepithel, dem Epithel der Conjunctiva corneae.

Das Corneaepithel des Menschen und der Säugethiere ist bekanntlich ein »geschichtetes Pflasterepithel«, d. h. ein vielgeschichtetes Epithel, dessen basale Zellen cylindrisch und dessen oberflächlichste Zellen stark abgeplattet und verhornt sind — zwischen ihnen alle Übergänge der Abplattung und Verhornung.

Das Conjunctivaepithel ist, wie ebenfalls allgemein bekannt, ein mehrschichtiges (zwei- bis dreischichtiges) Epithel, dessen oberflächliche Zellen den gestrichelten Cuticularsaum tragen. Zwischen den gewöhnlichen Zellen finden sich in verschiedener Häufigkeit helle, bläschenartige Zellen mit schleimartigem Inhalt.

Beginnen wir mit der Besprechung der letzteren. Sie werden gewöhnlich Becherzellen genannt, und das ist schon zuerst durchaus unzulässig. Becherzellen finden wir in der respiratorischen Schleimhaut, in der Darmschleimhaut, hier bei den Fischen und Amphibien noch bis zum Munde hin; aber niemals im Ektoderm. Becherzellen stehen im Niveau der Oberfläche und entwickeln sich aus Oberflächenzellen, d. h. aus Zellen, die einen Wimperbesatz oder zum mindesten einen gestrichelten Cuticularsaum tragen. Sie kommen vor in einschichtigem Epithel; wenn in mehrschichtigem, dann ausschliesslich in der obersten Lage, stets so, dass sie zu jeder Zeit, in jedem Entwicklungsstadium an der freien Oberfläche theilnehmen. Zu einer gewissen

Zeit entleeren sie sich ihres Inhalts auf die Oberfläche, indem die Cuticula, die zuletzt gewissermaassen einen Deckel darstellt, abspringt, und geben dann das Bild, von dem sie ihren Namen bekommen haben.

Die blasigen Zellen in der Conjunctiva des Menschen und der Säugethiere aber verhalten sich durchaus entgegengesetzt. Sie tragen nie einen Cuticularsaum und kommen überhaupt nie an die Oberfläche, von der sie stets durch die Schicht der Cuticulazellen getrennt bleiben. In Ausnahmsfällen können sie letztere stark verdünnen und sogar etwas emporwölben — ich habe auf Fig. 9 absichtlich einen solchen Fall abbilden lassen — aber sie bleiben stets geschlossen. Niemals fand ich eine frisch geplatzte oder bereits collabirte Zelle. Ich will nicht leugnen, dass nicht einmal eine solche Zelle zum Platzen gebracht werden könne, z. B. durch grobmechanische Einwirkung; aber jedenfalls geschieht dies unter normalen Verhältnissen sehr selten, und ist keineswegs ein in der Natur und den Aufgaben dieser Zellen begründetes und vorhergesehenes Ereigniss.

Es wird auch nichts helfen, wenn wir diesen Zellen den indifferenten Namen: Schleimzellen geben — wir haben dann das viel zu geläufige: »Schleim- oder Becherzellen« als unwillkürliche Ideenassociation zu fürchten.

Kurz, wir müssen sie einfach als die »Leydig'schen Zellen der Conjunctiva« bezeichnen. Sie zeigen eben genau das gleiche Verhalten und kommen unter genau denselben Bedingungen vor wie die Leydig'schen Zellen in der Epidermis der Fische und der Amphibienlarven: stets geschlossen bleibend, nie die Oberfläche erreichend; in einem geschichteten, nicht zu niedrigem Epithel mit gestricheltem Cuticularsaum und offenen Intercellularräumen.

Ihre Function ist an beiden Orten gleich räthselhaft. Jedenfalls sind sie aber normale Bildungen. Man hat ja mehrfach behauptet, dass sie in der Conjunctiva erst als Product entzündlicher Reizungen entständen. Ähnliches wurde s. Z. von einem Forscher für die in der Epidermis der Amphibienlarve vorkommenden behauptet, die auf äusserliche Reize in kurzer

Zeit entstehen und wieder vergehen sollten. Ich wies dem gegenüber nach, dass sie sich zwar zuerst durch Differenzirung aus indifferenten Zellen bilden, aber weiterhin sich nur autogen vermehren: sobald die Periode ihres ersten Auftretens vorüber ist, vermehren sie sich nur noch durch directe Theilung; und dass sie nicht eher zu Grunde gehen, bis ihre Rolle überhaupt ausgespielt ist. Denn ich fand weder bei Amphibienlarven noch bei Fischen Zustände, die man als Stadien beginnender Umwandlung (behufs Neubildung) oder beginnender Rückbildung (hier die Erscheinungen, die mit der Metamorphose der Amphibien verbunden sind, ausgenommen) hätte deuten können. Bei den Amphibienlarven habe ich ferner in ausgedehntestem Maasse an der Hand der karyokinetischen Erscheinungen den directen Beweis beibringen können, dass diese Zellart specifisch ist, dass sie sich nur durch Theilung der bereits vorhandenen Zellen vermehrt, sobald die Periode ihres ersten Auftretens vorüber ist. Bei der Conjunctiva der Säugethiere war ich noch nicht so glücklich; ich habe absichtlich nur etwas ältere Thiere untersucht, wo kaum noch Vermehrung stattfinden wird. Bei wachsenden Thieren würde sich die directe Vermehrung wohl ebenfalls finden: aber es genügt ja, dass ich hier ebenfalls niemals Stadien fand, die ich als Anfangs- oder Endformen hätte deuten können. Sie werden also beim Erwachsenen nicht mehr neugebildet, sie vermehren sich höchstens durch Theilung, niemals durch Umwandlung; und ebensowenig gehen sie regelmässig oder periodisch zu Grunde, weder durch Platzen und Collabiren noch durch einfache Rückwandlung.

Das Epithel der Conjunctiva corneae hat also die Umwandlung, die die Epidermis erlitten, mitgemacht, während das Epithel der Conjunctiva fornicis noch genau denselben Zustand aufweist, den die Epidermis bei den Fischen zeigt.

Es bleibt noch zu besprechen das Epithel der Conjunctiva palpebrarum, die ich, wie gesagt, nur soweit rechne, als sie auf die feste Unterlage der Tarsalplatten fest angeheftet ist. Hier haben wir bekanntlich anfangs (vom Lidrande her gerechnet) nôch geschichtetes Pflasterepithel; wie weit sich dieses erstreckt,

darüber lauten die Angaben sehr verschieden. Die wahrscheinliche Lösung der widerstreitenden Angaben scheint mir jene zu sein, die sie auf individuelle Schwankungen zurückführt. Wenn wir davon absehen, dass im Conjunctivalepithel aus denselben pathologischen Ursachen wie im Uterus, in der Harnröhre, in der Nasenhöhle etc. abnorme Hornschichtbildung auftreten kann, so liegt hier noch ein anderer Anlass zur ungewohnten Ausbreitung des geschichteten Pflasterepithels vor. Wo nämlich letzteres mit Cuticulaepithel zusammenstösst, da zeigt es häufig eine ausgesprochene Neigung, über seine Grenzen hinüberzugreifen, fremdes Gebiet zu annectiren. So ist ja bekannt, dass es nach wiederholten Geburten mehr oder minder tief in den Cervicalcanal hineindringt, ja dass es sogar von der Epidermis her beim tiefen Steinschnitt auf dem Wege der Fistelbildung in die Harnblase einwandern und sich hier in unliebsamster Weise ausbreiten kann. Bei der Conjunctiva palpebrarum kann es sich also, namentlich nach desquamativen Katarrhen, einfach invasiv ausbreiten.

Entwicklungsmechanisch wäre es sogar a priori zu erwarten, dass die Conjunctiva tarsorum, wenigstens soweit sie auf dem Bulbus schleift, Pflasterepithelcharakter aufwiese.

Jetzt wollen wir betrachten, wie sich diese Zustände in der Wirbelthierreihe allmählich ausbilden.

Die Epidermis ist bei den Fischen und bei den Amphibienlarven durch einen gestrichelten Cuticularsaum abgeschlossen und schliefst Leydig'sche Zellen ein (vgl. Fig. 1). Beim erwachsenen Amphibium finden wir ein einschichtiges Stratum corneum, aus verschmolzenen Zellen gebildet; die Leydig'schen Zellen sind verschwunden (vgl. Fig. 2). Bei den Amnioten finden wir ein vielschichtiges Stratum corneum (vgl. Fig. 3). Die Zellen desselben sind fest mit einander verbunden, aber nicht mit einander verschmolzen; auch bilden sie nicht eine Reihe von Einzelschichten, sondern sind alternirend angeordnet. Ihre äussersten Zellen sind sehr intensiv verhornt: sie sind fast wasserfrei, maximal abgeplattet und kernlos geworden.

Das Epithel der Conjunctiva corneae zeigt beim Fisch und bei der Amphibienlarve genau denselben Bau wie die Epidermis, nur sind keine Leydig'schen Zellen zur Entwicklung gekommen — wahrscheinlich weil es nur aus zwei niedrigen Zelllagen besteht (wenigstens bei der Salamanderlarve). Nach der Metamorphose verhält es sich verschieden:

a) Urodelen. Beim Salamander (Fig. 4) bleibt es zweischichtig, beim Triton (Fig. 5) wird es dreischichtig. Die oberflächliche Lage trägt einen gestrichelten Cuticularsaum.

b) Anuren. Beim Frosch ist es dreischichtig und die oberste Schicht stellt ein echtes Stratum corneum dar (vgl. Fig. 6). Vergleichen wir dieses aber mit dem Stratum corneum der Epidermis des erwachsenen Frosches (desgl. Triton, Salamander), so finden wir merkliche Unterschiede. Die Zellgrenzen sind auch auf dem Durchschnitt noch deutlich; die Zellkerne viel weniger weit verändert; die Zellen nicht planparallel, sondern leicht biconvex; kurz, die Verhornung ist viel weniger intensiv. Besonders wichtig aber ist die Lage der Zellkerne. Sie liegen der unteren Wand an und sind auf dem Durchschnitt vom oberen Rande durch eine Zone von merklicher Breite getrennt: beides Merkmale, die das erste Stratum corneum der Amphibienlarve von dem zweiten unterscheidet (s. oben S. 416). Das erste Stratum corneum, das bei der ersten Häutung schon kurz vor dem Verlassen des Wassers abgestossen wird, entstand durch totale Verhornung der Zellen mit dem gestrichelten Cuticularsaum; das zweite bildete sich dagegen aus Zellen des Stratum mucosum. Es ist also das Stratum corneum der Cornea des erwachsenen Frosches noch die ursprüngliche obere Zellschicht; es sind dieselben Zellen wie bei den Urodelen, nur total verhornt!

Beim Säugethier hat sich ein vielschichtiges Stratum corneum gebildet (vgl. Fig. 7), jedoch ist die Verhornung viel weniger intensiv als bei der Epidermis: der Kern ist viel besser erhalten, die Zelle zwar niedrig, aber auch in der obersten Schicht noch nicht wirklich platt, flach. Vergleichen wir es mit anderen Körperstellen, so erhalten wir folgende Reihe der Intensität der

Verhornung: Epidermis, Schleimhaut der Mundhöhle, Schleimhaut der Vagina, Schleimhaut des Oesophagus, Conjunctiva corneae.

Die Conjunctiva fornicis endlich zeigt bei der Amphibienlarve denselben Bau wie die Epidermis: mehrschichtiges Epithel mit gestricheltem Cuticularsaum und Leydig'schen Zellen. Derselbe Bau findet sich bei den erwachsenen Amphibien (Salamander; Triton, vgl. Fig. 8; Frosch; beim letzteren schienen die Leydig'schen Zellen zu fehlen, doch habe ich nur ein einziges Exemplar untersucht). Und dieser selbe Bau findet sich bei den Säugethieren bis zum Menschen: mehrschichtiges Epithel mit gestricheltem Cuticularsaum und Leydig'schen Zellen — die ausgesprochenste Fischepidermis!

Wir bekommen also folgende Tabelle für die stattgehabten Umwandlungen:

	Epidermis	Conjunctiva corneae	Conjunctiva fornicis
Fisch	Cuticularsaum, Leydig'sche Zellen	Cuticularsaum	Cuticularsaum, Leydig'sche Zellen
Amphibienlarve	wie oben	wie oben	wie oben
Amphibienlarve während der Metamorphose	Einschichtiges Stratum corneum, gebildet von total verhornten Cuticulazellen	wie oben	wie oben
Erwachsene Urodelen	Einschichtiges Stratum corneum, gebildet von verhornten tiefen Zellen	wie oben	wie oben
Erwachsene Anuren	wie oben	Einschichtiges Stratum corneum, gebildet von total verhornten Cuticulazellen	wie oben
Säugethiere	Vielschichtiges Stratum corneum, stark verhornt	Mehrschichtiges Stratum corneum, weit schwächer verhornt	wie oben

Es folgen also die Umwandlungen des Corneaepithels denen des Hautepithels langsam und zögernd nach und holen sie nie-

mals ganz ein, während das eigentliche Conjunctivaepithel ganz stehen bleibt.

Die cytomechanischen Bedingungen, unter denen diese Umwandlungen vor sich gehen, habe ich in der Einleitung klarzulegen gesucht. Ob sie zutreffen, das zu beurtheilen, überlasse ich dem Leser. Ich verwahre mich dagegen, als wolle ich damit nachgewiesen haben, dass es so oft kommen m u s s t e. Wie es geworden ist, stellt es unverkennbarst eine Vervollkommnung dar; wesshalb aber eine Vervollkommnung eintrat, das vermögen wir nicht zu ergründen.

Jedenfalls aber gewinnt ein Stoff an Fasslichkeit, wenn wir ihn unter einen einheitlichen Gesichtspunkt zu ordnen vermögen; und das, nicht die Mittheilungen neuer Entdeckungen, war das Ziel, das ich mir gesteckt hatte. Als Nebengewinn möchte ich es noch anführen, dass die vergleichend-anatomische Behandlung dieses Objects dazu beitragen dürfte einige Controversen, allerdings untergeordneter Art, die über den Bau der Conjunctiva des Menschen noch bei den Anatomen und Ophthalmologen bestehen, schlichten zu helfen.

Strassburg i. E., 31. Mai 1896.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

Fig. 1. Epidermis einer Larve von Salamandra maculosa. Mitte der Larvenzeit.
» 2. Epidermis des erwachsenen Salamanders.
» 3. Epidermis des Menschen. Haut vom Knie eines 45jährigen Mannes.
» 4. Epithel der Conjunctiva corneae eines erwachsenen Landsalamanders.
» 5. » » » » » » Triton cristatus.
» 6. » » » » » » Frosches.
» 7. » » » » » 9 Monate alten Hundes.
» 8. » » » fornicis eines erwachsenen Triton cristatus. Rechts: Uebergang in das Epithel der Cornea.
» 9. Epithel der Conjunctiva fornicis eines alten Kaninchens.

Applications de la dialyse à la solution de quelques questions de chimie physiologique.

Par

Maurice Arthus,

Professeur de physiologie à l'Université de Fribourg (Suisse)

Les tissus et les liquides de l'organisme sont profondément altérables; les corps chimiques qui entrent dans leur constitution sont peu stables, facilement modifiables pas les réactifs; ces corps peuvent former entre eux des combinaisons également peu stables que les procédés ordinaires de l'analyse chimique ne permettent ni d'isoler ni de reconnaître. Employer à l'étude des tissus et liquides de l'organisme les méthodes ordinaires de la chimie minérale ou même de la chimie organique, c'est, le plus souvent, se condamner à ne les connaître que d'une façon très imparfaite et souvent très inexacte; c'est encore, souvent, se condamner à ne connaître que des produits de transformation de leurs constituants.

Aussi est-ce une bonne fortune pour le physiologiste quand il peut appeler à son aide les procédés d'analyse physique, plus délicats, plus parfaits, moins destructeurs que les procédés chimiques. On sait tout le profit qu'ont retiré les physiologistes de l'emploi des procédés spectroscopiques, spectrophotométriques et polarimétriques; on pressent tout le parti, qu'ils pourront tirer de l'emploi des procédés nouveaux que la chimie physique met à leur disposition. Parmi les méthodes d'analyse chimico-physiologique qui paraissent tout particulièrement recommandables,

il faut placer en première ligne cette vieille méthode de la dialyse qu'on a souvent et avantageusement utilisée, mais qui est encore loin d'avoir rendu tous les services qu'on est en droit de lui demander.

Je me propose dans cette courte note de faire connaître quelques applications de cette élégante méthode de dialyse à la solution de quelques questions de chimie physiologique.

I. Les Sels de Chaux et la coagulation du Sang.

Lorsque le sang est additionné de 1 pour 1000 d'un oxalate d'alcali au moment où il est extrait des vaisseaux, il devient non spontanément coagulable; c'est là un fait aujourd'hui bien connu. Or les oxalates d'alcali ont une grande affinité pour les sels de calcium: ils forment avec ces sels des composés très stables et insolubles dans l'eau ou dans les solutions étendues de sels neutres. Le sang oxalaté peut donc être considéré comme un sang décalcifié (et par là j'entends que les sels de chaux sont ou précipités ou simplement fortement retenus par les oxalates ajoutés); mais la décalcification n'est parfaite que si l'on a ajouté une quantité d'oxalate supérieure à celle qui serait théoriquement nécessaire pour faire passer à l'état d'oxalate de calcium la totalité du calcium contenu dans la liqueur: le sang décalcifié est donc en même temps un sang oxalaté. En particulier le sang additionné de 1 pour 1000 d'un oxalate d'alcali est un sang décalcifié et aussi un sang oxalaté.

On est ainsi amené à se poser les questions suivantes. Le sang additionné de 1 pour 1000, d'un oxalate d'alcali n'est plus spontanément coagulable: pourquoi? Est-ce parce qu'il est décalcifié? Est-ce parce qu'il est oxalaté? Arthus s'appuyant sur des expériences de diverses natures, qu'il n'y a point lieu de rappeler ici (Arthus-Thèse de Doct. ès Sciences Paris 1890 et Archives de physiologie 1896) conclut en faveur de la décalcification. Alexander Schmidt. (Weitere Beiträge zur Blutlehre — Wiesbaden 1895) s'appuyant sur d'autres expériences conclut en faveur de l'oxalatation. La question a été tranchée dans un mémoire que j'ai publié dans les Archives de physiologie

(Janvier 1896). Je veux seulement montrer ici comment on peut par l'emploi de la dialyse résoudre la difficulté.

Le sang additionné de 1 pour 1000 d'un oxalate d'alcali renferme un excès d'oxalate; tout le monde est d'accord sur ce point, car une nouvelle addition d'oxalate ne détermine point l'apparition d'un louche dans le plasma séparé des globules, preuve irréfutable de la précipitation totale des sels de chaux, précipitation totale qui ne se produit qu'en présence d'un excès d'oxalate. Eh bien, dit Alexander Schmidt, enlevons à ce sang décalcifié et oxalaté son oxalate en excès par la dialyse et examinons ce qui va se passer. Si le sang ainsi désoxalaté reste non spontanément coagulable, Arthus a raison: le sang oxalaté est non spontanément coagulable parce qu'il est décalcifié; — si, au contraire, le sang ainsi désoxalaté redevient coagulable, Arthus a tort: le sang oxalaté est non coagulable parce qu'il est oxalaté.

Au lieu d'opérer sur le sang en totalité, Schmidt opère sur le plasma: il soumet à la dialyse du plasma oxalaté à 1, à 2, à 3 pour 1000 pendant 16 heures et plus, jusqu'à ce qu'il constate que la liqueur contenue dans le dialyseur ne précipite plus par les sels de chaux et par conséquent ne contient plus d'oxalate en quantité appréciable. La dialyse ayant lieu en présence d'eau distillée ou en présence d'eau extrêmement peu minéralisée (Schmidt ne précise pas ce point), une partie des globulines du plasma se précipite par suite de l'élimination progressive par la dialyse des différents sels du plasma qui les maintenaient en solution. Il suffit d'ajouter à ce plasma, désoxalaté et désalé par la dialyse, 7 pour 1000 de chlorure de sodium pour redissoudre les globulines précipitées et obtenir un plasma qui ne diffère du plasma oxalaté d'origine que par l'oxalate et quelques sels vraisemblablement indifférents en moins.

J'ai repris ces expériences de Schmidt en opérant sur du plasma oxalaté de cheval et dialysant en présence d'eau distillée (afin d'éviter la réintroduction de sels calciques, ces sels étant toujours contenus plus ou moins abondamment dans les eaux courantes utilisées dans les laboratoires). En opérant ainsi j'ai

obtenu des liqueurs non spontanément coagulables (contrairement à l'affirmation d'Alexander Schmidt qui a sans doute obtenu des résultats opposés parce qu'il n'évitait pas d'une façon absolue la réintroduction de sels de chaux). Ces liqueurs non spontanément coagulables coagulaient au contraire parfaitement bien par addition d'une très petite quantité ($^1/_{10000}$ et moins) d'un sel soluble de calcium (chlorure et sulfate, par exemple).

Expérience — Du sang de cheval est reçu au sortir des veines dans une solution d'oxalate de potasse à 4 pour 100. Les proportions des deux liquides mélangés sont telles que pour 1 litre de sang, il y a 1,15 d'oxalate de potasse (sel cristallisé). Les globules se déposent, le plasma est décanté.

On introduit 250 centimètres cubes de ce plasma dans un boyau dialyseur qu'on plonge dans 1500 centimètres cubes d'eau distillée, la température étant de 15 à 20°. Après 4 heures et après 16 heures on remplace l'eau de dialyse par un même volume d'eau distillée. Après 22 heures de dialyse opérée dans ces conditions, le boyau contient un abondant dépot floconneux de globulines. On met ces globulines en suspension dans le liquide ambiant et on ajoute du chlorure de sodium en quantité suffisante pour donner à la liqueur une salure de 7 pour 1000 et par là dissoudre au moins partiellement les globulines. On jette sur un filtre sans cendres: le filtrat maintenu 24 heures de 15 à 20° ne coagule pas.

250 centimètres cubes du même plasma oxalaté sont soumis à une dialyse plus prolongée en présence aussi de 1500 centimètres cubes d'eau distillée renouvelée après 4, 16, 22, 28 et 40 heures. À la 48e heure on constate que ni le contenu du dialyseur, ni le liquide extérieur ne précipitent par l'addition d'une solution calcique: tout l'oxalate a été enlevé. Au contenu du dialyseur on ajoute 7 pour 1000 de chlorure de sodium pour dissoudre les globulines, et on jette sur un filtre sans cendres. Le filtrat ne coagule pas spontanément après 24 heures à 15°.

Ces deux filtrats coagulent au contraire très parfaitement et en quelques heures par addition de solutions diluées de sulfate de chaux ou de chlorure de calcium.

Expériences. — L'expérience précédente a été renouvelée 1°. avec un plasma de sang de cheval oxalaté à 1 pour 1000, dont 250 centimètres cubes ont été soumis à la dialyse en présence de 1500 centimètres cubes d'eau distillée renouvelée après 6 heures, 18 heures et examinés après 24 heures; — 2° avec un autre plasma de sang de cheval oxalaté aussi à 1 pour 1000 et dont 250 centimètres cubes ont été soumis à la dialyse en présence soit de 900, soit de 1200, soit de 1500 centimètres cubes d'eau distillée, renouvelée en même quantité après 14 heures, après 26 heures, ces liquides étant examinés après 38 heures. — Mêmes résultats que dans la précédente expérience.

Pour éviter la précipitation partielle des globulines pendant la dialyse en présence d'eau distillée, et la nécessité de les redissoudre par addition de sel neutre, j'ai soumis le plasma oxalaté à la dialyse en présence d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 7 pour 1000, concentration suffisante pour empêcher le dépôt des globulines. Le plasma est ainsi débarrassé de son excès d'oxalate et de quelques autres sels qui paraissent parfaitement indifférents. Le plasma soumis à ce traitement n'est pas spontanément coagulable; il coagule au contraire très rapidement et très parfaitement par addition de très faibles quantités de chlorure de calcium ou de sulfate de chaux.

Expérience. — Sang de cheval oxalaté à 1 pour 1000. 250 centimètres cubes du plasma sont mis à dialyser dans un boyau de papier parchemin en présence de 1500 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000; cette eau salée étant renouvelée après 4, 16, 28 et 40 heures. La température de l'expérience est de 15 à 20°. À la 48e heure on constate que le contenu du dialyseur n'est pas gélifié. — Même observation avec 250 centimètres cubes du même plasma dialysés dans le mêmes conditions en présence de 2000 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000.

Expérience. — L'expérience précédente a été renouvelée et avec les mêmes résultats: 1° avec du plasma de sang de cheval

oxalaté à 4 pour 1000 dialysé en présence de 6 volumes d'eau salée à 7 pour 1000 renouvelée après 3, 15, 23, 37 heures et examiné après 42 heures; — 2° avec du plasma de sang de cheval oxalaté à 1,15 pour 1000 dialysé en présence de 7 volumes d'eau salée à 7 pour 1000, renouvelée après 5, 14 et 20 heures, examiné après 23 heures; — 3° avec du plasma de sang du cheval oxalaté à 1 pour 1000 dialysé en présence de 18 volumes d'eau salée à 7 pour 1000, renouvelée après 12 heures et examiné après 24 heures; — 4° avec du plasma de sang de cheval oxalaté à 1 pour 1000 dialysé en présence de 8 volumes d'eau salée à 7 pour 1000 renouvelée après 12, 24, 36 et 48 heures et examiné après 55 heures.

Tous ces plasmas sont restés liquides; mais si on leur ajoute une petite quantité de chlorure de calcium ou de sulfate de chaux par exemple 1 pour 1000 de sulfate de chaux et même beaucoup moins le liquide se prend en une masse gélatineuse, en un caillot ferme et compact. — Cette coagulation du plasma ainsi désoxalaté ne se produit pas par addition d'autres sels tels que chlorhydrate d'ammoniaque, chlorure de potassium, sulfate de magnésie, sulfate de baryte etc. Seuls les sels de calcium et de strontium peuvent la provoquer.

Expérience. — Au lieu de dialyser le plasma oxalaté en présence d'une solution de chlorure de sodium à 7 pour 1000, on peut dialyser en présence d'une autre solution saline. C'est ainsi qu'on a mis à dialyser du plasma de sang de cheval oxalaté à 1 pour 1000 en présence de 6 volumes soit du chlorhydrate d'ammoniaque à 1 pour 100, soit de sulfate de soude à 2 pour 100 ($Na_2SO_4 + 10\,H_2O$) soit de sulfate de magnésie à 2 pour 100 ($MgSO_4 + 7\,H_2O$). Ces liquides ont été renouvelés après 14, 22 et 37 heures; l'examen du plasma a été fait à la 48e heure. Il n'y avait pas coagulation. La coagulation se produisait au contraire rapidement quand on additionnait ces plasma d'une solution d'un sel de chaux soluble, chlorure ou sulfate par exemple.

Ces diverses expériences établissent avec une netteté parfaite ce fait que le sang oxalaté à 1 pour 1000 n'est pas rendu non

spontanément coagulable par l'excès d'oxalate qu'il contient. Le sang oxalaté à 1 pour 1000 est avant tout, au point de vue de la coagulabilité un sang décalcifié.

II. Etat du Sucre dans le Sang.

Le sang circulant contient du sucre de glucose. Lorsqu'on coagule le sang par la chaleur sans addition ou après addition préalable d'eau, on n'obtient pas dans la liqueur aqueuse séparée du coagulum albuminoïde la totalité du sucre bien que ce corps soit très soluble dans l'eau; bien plus, on ne peut enlever par épuisement de ce coagulum à l'eau bouillante tout le sucre qu'il retient. Il faut, pour y parvenir traiter le coagulum par des réactifs énergiques tels que l'acide chlorhydrique. N'est-il pas raisonnable de se demander, dans ces conditions, comme l'a fait Schenck (Pflüger's Archiv vol. 46) si le sucre du sang n'existe pas dans ce liquide uni ou combiné d'une certaine manière à une substance albuminoïde? N'est-il pas raisonnable de penser qu'une telle combinaison existe vraisemblablement comme le soutenait Schenck dans ce même travail?

Le sang tient en solution des substances salines et plus généralement cristallisables, et des substances colloïdes. Les substances colloïdes du sang, ses substances albuminoïdes pour préciser, ne passent pas dans les urines lorsque le rein est normal; les substances cristalloïdes du sang, les sels, l'urée etc. passent dans les urines normales plus on moins abondamment suivant leur nature, et se retrouvent toutes dans les. urines normales à l'exception du glucose. Pourquoi cette exception? Est-ce parce que l'épithelium rénal possède essentiellement la propriété d'arrêter toujours le sucre? Assurément non, puisque dans le cas d'hyperglycémie les urines deviennent sucrées. Assurément non puisqu'à la suite de l'absorption de la phlorhidzine et sans que le rein soit profondément et définitivement altéré, le sucre passe dans les urines. N'est-on pas en droit de se demander si le sucre n'existerait pas dans le sang combiné avec des substances colloïdes, avec les substances albuminoïdes du sang? Et alors tout rentrerait dans l'unité. Ces combinaisons

colloïdes protéoglycosiques ne traverseraient pas plus l'épithélium rénal que les autres composés colloïdes. Dans les cas d'hyperglycémie, le sucre augmentant dans le sang on peut penser qu'il arrive un moment où il y a plus de sucre qu'il n'en faut pour saturer les substances colloïdes capables de se combiner avec lui, et alors l'excès de sucre serait libre et passerait dans les urines, comme y passe le chlorure de sodium du sang. Enfin, dans les cas de glycosurie phlorhidzique, ne pourrait-on pas se demander si la phlorhidzine ne vient pas détruire ces combinaisons hypothétiques sans doute, mais vraisemblables, ou tout au moins possibles de glucose et de substances protéiques, mettre le glucose en liberté et permettre son passage dans les urines? Ces considérations montrent l'intérêt qu'il y a à résoudre la question de l'état du sucre dans le sang. On y peut parvenir par l'emploi de la dialyse.

On a déjà employé la dialyse pour résoudre une question du même genre. On sait que Ch. Richet, en dialysant du suc gastrique, a constaté que l'acide chlorhydrique et les chlorures métalliques de ce liquide ne dialysent pas suivant les lois ordinaires de la dialyse de l'acide chlorhydrique et de chlorures métalliques dissous dans l'eau; et il a cité ce fait à l'appui de son opinion que l'acide du suc gastrique n'y existe pas à l'état de liberté chimique.

Schenck (Pflüger's Archiv Vol. 47) a également eu recours à la dialyse pour résoudre précisément la question de l'état du sucre dans le sang. Mais la façon de procéder de Schenck n'est pas absolument inattaquable.

Dans une première série d'expériences, Schenck opère avec le sérum de sang de cheval, et, après avoir ajouté à ce sérum une certaine quantité de sucre, il le soumet à la dialyse soit en présence d'eau distillée, soit en présence d'une solution aqueuse de sucre. Après 24 heures, il dose le sucre dans les deux liqueurs, situées de part et d'autre du dialyseur, et trouve une teneur sensiblement égale pour les deux.

Ces expériences ne sont point à l'abri de tout reproche: 1° en additionnant le sérum d'une solution sucrée, on pourrait

peut-être détruire par la dilution une combinaison albuminoïdo-glycosique existant dans le sérum; — 2° le sucre contenu dans le sérum s'y détruit progressivement et cette destruction est importante après 24 heures: l'examen des nombres cités par Schenck dans son mémoire démontre que ces phénomènes de glycolyse se sont produits avec une certaine intensité.

Dans une seconde série d'expériences Schenck opère avec du sang défibriné, comme il a opéré avec le sérum; mais pour empêcher, au moins dans une certaine mesure, la glycolyse microbienne, ou non microbienne, il acidule le sang par l'acide acétique. Cette acidification ne peut-elle par elle-même détruire une combinaison sucrée existant dans le sang? Nous n'en savons rien. Dans tous les cas il est possible de faire de ce chef une objection aux conclusions de Schenck.

J'ai repris ces expériences en les modifiant pour éviter autant que possible toute destruction de quelque combinaison préexistante, et d'autre part pour éviter la glycolyse.

Je rappellerai qu'on peut empêcher la glycolyse dans le sang par les deux moyens suivants:

1° Le sang conservé à une température basse, voisine de 0° conserve une teneur constante en sucre.

2° Le sang additionné d'une petite quantité de fluorure de sodium (inférieure à 1 pour 100) conserve, à la température ordinaire, et même à 40° une teneur constante en sucre (Arthus, Archives de physiologie 1891 et 1892).

J'ai donc soumis à la dialyse en présence d'eau distillée, ou en présence d'eau salée à 7 pour 1000 et à une température voisine de 0° du sang défibriné. Après 24 ou après 48 heures j'ai examiné le contenu du dialyseur et le liquide extérieur au point de vue de leur teneur en sucre, et j'ai constaté: 1° que le sucre dialyse; 2° que la teneur des deux liqueurs en sucre devient égale après une durée suffisante de la dialyse.

D'autre part, j'ai soumis à la dialyse en présence d'eau salée à 7 pour 1000 et fluorée à 1 pour 100 du sang fluoré à 1 pour 100 soit avant soit après défibrination, mais dans l'un et l'autre cas fluoré à un moment aussi voisin que possible de

celui de la prise (un tel sang est non spontanément coagulable, imputrescible et conserve la totalité de son sucre). En opérant ainsi soit à la température ordinaire, soit au voisinage de 0°, j'ai constaté: 1° la dialyse du sucre, 2° l'égale teneur en sucre des deux liquides intérieur et extérieur au dialyseur après une durée suffisante de la dialyse.

Expérience. — On fait une prise de sang de chien par l'artère fémorale. Ce sang est défibriné par battage et séparé de la fibrine par filtration sur coton de verre. 750 centimètres cubes de ce sang sont introduits dans des tubes dialyseurs (dialyseurs de BRANDEGGER d'Ellwangen) et ces tubes plongés dans 1 litre d'eau distillée: Le tout est placé à la glacière à une température comprise entre 0 et 2°. Après 24 heures, on constate dans le liquide extérieur la présence de sucre abondant facile à mettre en évidence par la réaction du sel de cuivre.

Expérience. — Prise de sang artériel par la carotide d'un chien: le sang défibriné par battage est filtré sur coton de verre. 500 centimètres cubes introduits dans des tubes dialyseurs sont mis à dialyser dans 600 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000 pendant 24 heures à la glacière. Le liquide extérieur contient du sucre donnant une réduction nette et abondante de la liqueur de FEHLING.

Expérience. — On reçoit sur 80 centimètres cubes d'une solution d'oxalate de potasse, à 1 pour 100, 645 centimètres cubes de sang carotidien de chien. Ces 725 centimètres cubes de sang oxalaté à 1,24 pour 1000 sont introduits dans des tubes dialyseurs et mis à dialyser en présence du 800 centimètres cubes d'une solution d'oxalate de potasse à 1 pour 1000. Le tout est mis à la glacière et plongé complètement dans la glace; on constate à plusieurs reprises que la température des liquides est 0°. Après 22 heures de dialyse on constate dans le liquide extérieur la présence de sucre en quantité très notable, donnant une forte réduction de la liqueur de FEHLING.

Expérience. — Prise fémorale de sang de chien. Le sang est défibriné par battage et filtré sur coton de verre. 575 centimètres cubes sont introduits dans des tubes dialyseurs et mis à

dialyser en présence de 750 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000 pendant 22 heures à la glacière à une température voisine de 0°. Après ces 22 heures on fait une prise de 50 centimètres cubes de sang pour le dosage du sucre; le reste continue à dialyser jusqu'à la 48e heure. On dose le sucre du sang et du liquide extérieur à ce moment. Les dosages du sucre du sang sont faits d'après la méthode que j'ai proposée (Archives de physiologie 1891). Au moment de l'introduction du sang dans le tube dialyseur, il contient 1,27 de glucose par litre.

Après la 22e heure on trouve les quantités de sucre suivantes:

a) le sang contient 0,80 pour 1000 sucre.

b) le liquide extérieur contient 0,36 pour 1000 sucre

Après le 48e heure on trouve les quantités de sucre suivantes:

a') le sang contient sucre 0,94 pour 1000.

b') le liquide extérieur contient sucre 0,56 pour 1000.

Expérience. — Sang artériel de chien défibriné et filtré sur coton de verre. À 600 centimètres cubes de ce sang, on ajoute 200 centimètres cubes d'une solution aqueuse de fluorure de sodium à 4 pour 100. Ces 800 centimètres cubes de sang fluoré sont introduits dans des tubes dialyseurs lesquels sont plongés dans 1000 centimètres cubes d'une solution de fluorure de sodium à 1 pour 100. La dialyse se fait à la température du laboratoire entre 15 et 20° pendant 24 heures. Le liquide extérieur contient abondamment du Sucre.

Expérience. — Sang artériel de chien reçu directement sur 1/3 de son volume de fluorure de sodium à 4 pour 100. Le mélange est fluoré à 1 pour 100. On introduit dans des tubes dialyseurs 400 centimètres cubes de ce mélange, et on plonge les tubes dans 500 centimètres cubes d'eau salée à 7 pour 1000 et fluorée à 1 pour 100. On dialyse à la glacière pendant 24 heures et pendant 48 heures. Le mélange, sang fluoré contenait 0,79 g pour 1000 de sucre. Après 24 heures le liquide extérieur contenait 0,25 pour 1000 de Sucre. Après 48 heures il en contenait 0,33 pour 1000. À ce moment le liquide sang en contenait 0,34 pour 1000.

Expérience. — Dans 200 centimètres cubes d'une solution de fluorure de sodium à 4% on fait arriver directement 600 centimètres cubes de sang artériel de chien. Dans des tubes dialyseurs on introduit 500 centimètres cubes de ce mélange et on met à dialyser en présence de 650 centimètres cubes d'une solution chlorurée à 7 pour 1000 et fluorée à 1 pour 100. — La dialyse se fait à 15—20°. Le sang fluoré contient 1,30 pour 1000 de sucre. Après 24 heures on trouve dans le liquide extérieur une quantité de sucre égale à 0,40 pour 1000. On n'a pas dosé le sucre du sang. Après 48 heures on trouve dans le liquide extérieur 0,71 pour 1000 de sucre et dans le sang contenu dans le dialyseur 0,69 pour 1000.

En dialysant au voisinage de 0° le sang défibriné en présence d'une solution de chlorure de sodium à 7 pour 1000 je me suis placé dans les conditions les plus favorables pour éviter toute cause d'erreur: en effet le sang a été lui-même aussi peu modifié que possible pendant la dialyse, étant donnée la nature du liquide extérieur au dialyseur. En outre, à 0° on est dans les conditions les plus favorables, toutes les observations de chimie physiologique parlent dans ce sens pour éviter une destruction spontanée d'une combinaison glycosique.

Je ne me dissimule pas que ces expériences ne sont pas encore absolument concluantes: on peut en effet penser que dans le sang existeraient des combinaisons albuminoïdo-glycosiques qui ne seraient stables qu'en présence d'un excès de sucre libre. Qu'on enlève ce sucre libre par la dialyse, et une certaine quantité de ce composé se dissocie pour que l'équilibre soit rétabli entre le glucose libre et le glucose combiné.

Pour éviter cette dernière objection, il faudrait comparer dans des conditions identiques la rapidité de la dialyse du sucre: 1° d'un sang donné contenant une quantité connue de sucre; 2° d'une solution aqueuse de sucre contenant la même proportion de sucre que le sang considéré. Je n'ai pu faire en temps utile pour les publier ici ces expériences complémentaires qui permettront de résoudre d'une façon tout-à-fait définitive la question de l'état du sucre dans le sang.

Quoi qu'il en soit, on peut dès maintenant conclure que dans toutes les expériences de dialyse du sang faites jusqu'à ce jour, le sucre du sang s'est comporté comme s'il était libre. Et, par conséquent, le non passage du sucre dans les urines chez l'animal sain ne saurait (au moins jusqu'à preuve nouvelle du contraire) être actuellement considéré comme la conséquence de l'état du sucre dans le sang.

III. Préparation de cristaux d'oxyhémoglobine.

L'oxyhémoglobine est précipitée de ses solutions aqueuses par l'alcool. Mais en général d'addition brutale d'alcool à une solution d'oxyhémoglobine détermine la formation d'un précipité amorphe: on ne provoque la formation de cristaux qu'en ajoutant des proportions bien déterminées d'alcool et en agissant à une température basse.

J'ai pensé qu'il serait peut-être possible d'obtenir des cristaux d'oxyhémoglobine si, à la température ordinaire, on ajoutait l'alcool à la solution aqueuse par quantités infiniment petites et d'une façon continue, pendant un temps plus on moins prolongé. Pour arriver à ce résultat, j'ai eu recours au boyau dialyseur. Dans le boyau j'ai introduit la solution aqueuse d'oxyhémoglobine, et j'ai plongé ce boyau dans de l'alcool plus on moins dilué. De la sorte il est possible, en employant des alcools plus ou moins étendus d'eau de graduer la pénétration de l'alcool dans le tube dialyseur avec la même sureté et la même précision qu'on gradue le débit d'un écoulement d'eau au moyen d'un robinet. Après quelques tatonnements pour trouver les proportions convenables, j'ai pu obtenir de la sorte rapidement et en grande abondance, à la température du laboratoire, en toute saison, de très beaux cristaux d'oxyhémoglobine de sang de chien, de cheval.

Expérience. — On opère avec le sang de cheval. Le sang oxalaté à 1 pour 1000 au sortir du vaisseau est abandonné au repos. Les globules se déposent. À 1 volume de globules on ajoute 2 volumes d'eau distillée et on jette sur filtre de papier. La solution d'oxyhémoglobine ainsi obtenue est mise dans un

boyau dialyseur plongé dans l'eau alcoolisée, dans les conditions ci-dessous précisées.

A. — 300 centimètres cubes de globules laqués — en présence de 1250 centimètres cubes d'eau alcoolisée. Dans un premier cas cette eau contient 95 pour 100 d'alcool, dans un second 45%. On laisse la diffusion se produire pendant 24 heures — Avec 95 pour 100 d'alcool on obtient un abondant précipité amorphe dans lequel ou reconnait au microscope quelques cristaux aiguillés ou courts très nets, à arêtes vives, à angles géométriques. Avec 45 pour 100 d'alcool, il y a encore un dépôt amorphe, mais ce dépôt est surchargé de cristaux très réguliers allongés ou courts, quelques uns groupés, plusieurs étant visibles à l'oeil nu.

B. 250 centimètres cubes de globules laqués — en présence de 600 centimètres cubes d'alcool à 60 pour 100 ou à 40 pour 100 ou à 25 pour 100. — 24 heures — En présence d'alcool à 25 pour 100 il y a quelques rares cristaux, longues aiguilles prismatiques visibles à l'oeil et ayant 5 millimètres et plus de longueur. En présence d'alcool à 40 ou à 60 pour 100, cristaux plus nombreux avec quelques dépôts amorphes.

C. — 175 centimètres cubes de globules laqués — en présence de 750 centimètres cubes d'alcool à 20 pour 100 ou à 33 pour 100 ou à 50 pour 100. On laisse 24 heures à 15 ou 20°. On trouve des cristaux prismatiques allongés, groupés ou isolés à arêtes et angles très nets dans les 3 cas. Avec l'alcool à 50 pour 100 il y a un dépôt amorphe englobant les cristaux. Avec l'alcool à 20 pour 100 ou à 33 pour 100 il n'y a pas de dépôts amorphes: les cristaux sont surtout beaux avec l'alcool à 33 pour 100.

D. — 150 centimètres cubes de globules laqués — en présence de 600 centimètres cubes d'alcool soit à 10 pour 100, soit à 20 pour 100, soit à 30 pour 100, soit à 40 pour 100. On laisse 24 heures à 15°. Avec l'alcool à 10 pour 100 ni précipité, ni cristaux. Avec les autres concentrations d'alcool il y a des cristaux, purs avec l'alcool à 20 et 30 pour 100, englobés dans un dépôt amorphe avec l'alcool à 40 pour 100. Ce sont

de longues aiguilles prismatiques à contours très nets, isolées on groupées.

Expérience. — Du sang de chien est reçu dans $^{1}/_{3}$ de son volume d'une solution aqueuse de fluorure de sodium à 4 pour 100 et abandonné au repos 24 heures. Les globules se sont déposés. On prend 300 centimètres cubes de globules auxquels on ajoute 600 centimètres cubes d'eau distillée. Dans des tubes dialyseurs on introduit 250 centimètres cubes de ces globules laqués et on plonge dans 1000 centimètres cubes d'alcool soit à 24 pour 100, soit à 33 pour 100, soit à 42 pour 100. Après 24 heures on trouve dans tous les tubes d'abondantes aiguilles cristallines brillantes.

Expérience. — Sang de chien oxalaté à 1 pour 1000. A 1 volume de ce sang on ajoute 2 volumes d'eau distillée. On introduit 100 centimètres cubes de ce sang laqué dans des tubes dialyseurs qu'on plonge dans 500 centimètres cubes d'alcool soit à 33 pour 100, soit à 25 pour 100 soit à 17 pour 100. On laisse 24 heures en contact à une température de 8 à 10°.

On observe dans tous les tubes une véritable bouillie cristalline-formée de longues aiguilles à arêtes vives, ayant 7 et 8 millimètres de longueur, et parfaitement visibles á l'oeil nu.

Ein Beitrag zur Mechanik der Muskelzuckung bei directer Reizung des Sartorius.

Von

Dr. med. **Leon Asher,**
Privatdozent.

(Aus dem physiologischen Institut zu Bern.)

In dem Sartorius des Frosches schenkte Kühne der Physiologie ein neues Werkzeug, welches eine bedeutsame Rolle in der Entwicklungsgeschichte unserer Kenntnisse auf dem Gebiete der allgemeinen Nerven- und Muskelphysiologie zu spielen berufen war. Die Fundamentalthatsache der selbständigen Irritabilität der Muskelfaser wurde von Kühne am Sartorius experimentell vollständig sicher gestellt und hörte damit endgiltig auf, ein zwar nothwendiges, aber doch nur mehr oder weniger unzulänglich beglaubigtes Dogma zu sein. Die schwierige Frage des doppelsinnigen Leitungsvermögens der Nervenfaser fand ihre Erledigung durch den Zweizipfelversuch, einem so classischen Versuche, dass heutzutage jeder geschickte Anfänger eigene Ueberzeugung aus ihm sich schöpfen kann. Untersuchungen am Sartorius bildeten für Kühne die Brücke, über welche er zu der an Erfolgen so reichen, in ihren Folgen noch unabsehbaren Gründung einer biologischen Chemie schritt. Erfahrungen am Sartorius waren für Kühne Veranlassung, das dunkle und doch reizvolle Gebiet der Beziehungen von Nerv zu Muskel

durch Jahrzehnte lang währende, glückliche Forschungen zu erhellen: Forschungen, die, was nicht genug beherzigt werden kann, die Mahnung und den Beweis enthalten, dass die aus physiologischen Bedürfnissen entsprungene und durch physiologische Erwägungen geleitete Morphologie die schönsten Triumphe zu feiern vermag. Als eine, nicht die, letzte Grundthatsache, welche Kühne u. a. am Sartorius aufdeckte, sei die erwähnt, dass der Muskel seinen eigenen Nerven nicht secundär zu erregen vermag; wenn es der Forschung gelingen sollte, den dunklen Schleier, hinter welchem sich die tieferen Ursachen dieses geheimnissvollen Phänomens verhüllen, zu lüften, so wäre einer ernsthaften Biomechanik des Muskels ein Weg eröffnet, welcher neue Aussichten und neue Erkenntnisse erreichen zu lassen verheisst.[1])

Wenn wir von diesen grösseren Dingen zu bescheideneren Problemen zurückkehren, so wollen wir daran erinnern, dass der Sartorius bisher so ziemlich der einzige Muskel ist, der für ein Studium der Mechanik der Muskelcontraction anscheinend einfache Verhältnisse darbietet. Diese Einfachheit besteht freilich für Jeden, der im Muskel und seiner Thätigkeit einen lebenden Organismus mit planmässigem Ineinandergreifen vielfacher Factoren zu sehen gewillt ist, nur in der Klarheit der mechanischen Anordnung seiner Muskel- und Nervenfasern. Für gewisse Fragen der Muskelcontraction dürfte auch schon hiermit immerhin ein Genügendes gewonnen sein. Hierher gehört unter anderen auch die Frage nach der Art und Weise, wie die einzelnen Theile des Sartorius an dem mitwirken, was wir Zuckungscurve nennen. Diesem elementaren Vorgange nach einer gewissen Richtung hin erneute Aufmerksamkeit zu schenken — es bedarf fast einer Entschuldigung, wenn man für so altehrwürdige Fragen einiges

---

1) W. Kühne, Ueber directe und indirecte Muskelreizung mittelst chemischer Agentien. Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv 1859, S. 213. — Id., Ueber Muskelzuckung ohne Betheiligung der Nerven, a. a. O. S. 314. — Id., Untersuchungen über Bewegungen und Veränderungen der contractilen Substanzen, a. a. O S. 564. — Id., Ueber die chemische Reizung der Muskeln und Nerven, a. a. O. S. 315. — Id., Ueber das Verhalten des Muskels zum Nerven. Arbeiten aus dem physiol. Institut zu Heidelberg. Bd. 3, 1880.

Interesse sich zu erfordern bemüssigt sieht — fand ich Gelegenheit, als ich mich mit dem etwaigen Einflusse entgegenlaufender und nachlaufender Actionswellen befasste, einem Probleme, dessen Verfolgung durch Kühne und seine Schüler zu höchst sinnreichen Experimenten und merkwürdigen Aufschlüssen geführt hat. Von letzterem Gegenstande soll aber an diesem Orte nicht weiter die Rede sein, sondern von der Zuckungscurve bei directer Reizung des nervenhaltigen, sowie des curarisirten Sartorius und zwar in ihrer Abhängigkeit von dem Orte der Reizung.

Die Reizung des Sartorius ohne Entnervung — letzteres bekanntlich für subtilere Versuche nur durch Anelektrotonus erreichbar — ist von vornherein mit der schon mehrfach besprochenen Complication doppelter Reizung, von Nerv und Muskel, behaftet. Dieser Umstand hat namentlich bei Untersuchungen über die Latenz der Muskelzuckung eine maasgebende Rolle gespielt. Dass bei maximaler Reizung und bei gleichen Bedingungen zwischen der Zuckungscurve eines nervenhaltigen und eines physiologisch nervenfreien Muskelstückes in allen Theilen strenge äusserliche Gleichheit besteht, habe ich in einer früheren Untersuchung [1]) in Kühne's Laboratorium gezeigt, und ich glaube annehmen zu dürfen, dass die dort angewandte Methode das vorher ungelöste Problem in diesem Sinne erledigt hat. Daraus folgte dann, dass bei maximaler Reizung in einem einzelnen Muskelstücke die doppelte Reizung von Nerv und Muskel nicht zum äusseren Ausdruck gelangt oder, was dasselbe besagt, keine Summation stattfindet. Reizt man aber den ganzen Sartorius am nervenfreien Ende mit maximalen oder gar übermaximalen Reizen, so können ganz neue Bedingungen für das Zustandekommen der Muskelcontraction eintreten. Denn in der soeben genannten Untersuchung wurde auch nachgewiesen, dass Stromschleifen in nicht zu vernachlässigender Weise sich bemerkbar machen. Eine solche Reizung am nervenfreien Ende des Sartorius würde demnach möglicherweise in einer gar nicht so einfach zu übersehenden Weise Muskel und Nervenfasern ergreifen,

1) L. Asher, Zeitschr. f. Biol. Bd. 31 N. F. 13 S. 203.

und es fragte sich, ob die so erzielte Muskelcontraction bei näherer Untersuchung gar keine Spur ihres in diesem Falle etwas wirren Ursprungs verrathen sollte. Es giebt eine Thatsache, welche nach dieser Richtung hin gewürdigt werden muss, nämlich die, dass der Reizung am Hilus des Muskels eine kürzere Latenz folgen soll als der Reizung am nervenfreien Ende, ja sogar, dass bei indirecter Reizung die Latenz kürzer sein sollte als bei Reizung am nervenfreien Ende. Dieser thatsächliche Befund Hoisholt's[1]) hat zwar Widerspruch gefunden, widerlegt worden ist er aber nicht. Möglicher Weise beruht er auf mechanischen Momenten bei der Muskelcontraction, wie schon vermuthungsweise von mehreren Seiten ausgesprochen worden ist, zumal da das Phänomen auch beim curarisirten Muskel gesehen wurde. Dass dies thatsächlich der Fall ist, dafür glaube ich aus den mitzutheilenden Beobachtungen neuerdings den Schluss ziehen zu dürfen.

Meine erste Aufgabe bestand darin, den nervenhaltigen Sartorius einerseits am nervenfreien Theile, andererseits in der Hilusgegend zu reizen und die beiden Zuckungscurven unter sonst genau gleichen Bedingungen aufzuschreiben. Als Schreibfläche benützte ich du Bois Reymond's Federmyographion. Der mir zu Gebote stehende Hebel war ein nach Fick's Grundsätzen construirter, isotonischer. Die Belastung an der Achse betrug meisthin 20 g. Bei diesen Versuchen war es ein unbedingtes Erforderniss, dass der Muskel stets eine gehörige Spannung besass. Ohne Erfüllung dieser Bedingung wäre die Zuckung, je nachdem ihr Ausgangspunkt die Gegend des Hilus oder das obere nervenfreie Ende war, möglicher Weise unter abweichenden äusseren Verhältnissen verzeichnet worden, nämlich mit Einschaltung eines elastischen Zwischenstückes von wechselnder Länge. Bei passender Spannung war jedoch kein Unterschied bemerkbar. Die möglichste Unversehrtheit des Sartorius ist aber von allen Bedingungen die vornehmste; will man ganz sicher gehen, so muss der Muskel sowohl mit dem Becken als auch mit der Tibia in Zusammen-

1) Hoisholt, Journal of Physiology Bd. 15 S. 1.

hang bleiben. In solchem Falle wird das Becken von der oberen gewöhnlichen Muskelklemme gehalten, die Tibia wird in einem »Hülsenhalter« befestigt. Dieser kleine Apparat, der auch bei Untersuchungen am Gracilis und Adductor gute Dienste leistet, besteht, wie sein Name besagt, aus einer sehr leichten Metallhülse, welche in ihren oberen zwei Dritttheilen in vier federnde, oben gezahnte Branchen aufgespalten ist. Auf der Hülse sitzt ein schmaler Reif, der beim Hinaufschieben die federnden Branchen mehr oder weniger gegeneinander drückt. Der Reif hält durch Reibung und ist so construirt, dass der Apparat bis auf 200 g Belastung beansprucht werden kann. Das untere Ende der Hülse ist durch ein kleines Kügelchen verschlossen, an welchem die Oese für den Haken am Schreibhebel sitzt. Die Oese ist also drehbar, was den grossen Vortheil mit sich bringt, dass man keine Zeit durch die Bemühung verliert, den Muskel bei der Aufhängung nicht zu torquiren oder in einer sonstwie ungünstigen Lage aufzuhängen. In der Richtung von oben nach unten darf das Kügelchen nur so wenig als möglich beweglich sein, denn grösserer Spielraum wäre eine Fehlerquelle für Schleudercurven und andere Missstände. Die Hülse fasst die Tibia. Der Hülsenhalter wird in drei Grössen verfertigt (von Herrn Instrumentenmacher Klöpfer in Bern). Wurde der Hülsenhalter benützt, so bediente ich mich zur Reizung zweier schmaler, sehr dünner Rauschgoldstreifen als Elektroden, welche in einem Elektrodenhalter befestigt waren, dessen zwei Arme je ein Charnirgelenk besassen. Jeder Streifen konnte so für sich in stets gleicher Weise an den Muskel angelegt werden und lag dann quer der ganzen Breite des Muskels an, ohne ihn zu belasten oder eine irgendwie in Betracht kommende Reibung zu verursachen. Gereizt wurde mit dem nach Kronecker graduirten, von zwei Daniell gespeisten Schlitteninductionsapparate. Meist gaben 10000 Stromeinheiten mit Kern den Maximalreiz. Uebermaximale Stromstärken suchte ich zu vermeiden.

Zunächst wurde am nervenfreien Ende und zwar dem oberen beckenwärts gelegenen, dann am Hilus oder auch an der Mitte des Sartorius gereizt und in dieser Reihenfolge eine ganze

Anzahl Curvenpaare aufgeschrieben. Hatte ich ganz frische, unversehrte Sartorien kräftiger Individuen zur Verfügung, so deckten sich die ersten zwei oder drei Curvenpaare, manchmal allerdings nur das erste. War die eben erwähnte Bedingung nicht erfüllt, so waren die Curven von vorneherein verschieden, d. h. die durch Reizung im nervenfreien Ende erhaltene Curve war viel niedriger, während in den Einzelheiten des Verlaufes kein besonders bemerkenswerther Unterschied sich offenbarte. Weit auffallender waren aber die Erscheinungen, sobald der Unterschied sich geltend machte und ich fortfuhr, Curvenpaare aufzuschreiben. Während bei den durch Hilusreizung erhaltenen Curven jede nachfolgende etwas niedriger als die voraufgegangene war, also ein allmählicher sanfter Abfall der Zuckungshöhen sich zeigte, war der Verlauf der Erschöpfung bei Reizung des nervenfreien Endes ein geradezu jäher und sehr bald war die Zuckungshöhe sehr dürftig. Es handelt sich also um sehr ausgeprägte Ungleichheit in den Ermüdungsphänomenen. Der Unterschied in der Steilheit ist zum mindesten so gross wie die Steigung von zwei Graden der Ermüdungsreihe, von denen die eine durch häufige, die andere durch seltene Reize hervorgebracht ist. Ich habe dies Ergebniss durch eine grosse Reihe von Untersuchungen nicht allein bei den oben beschriebenen Versuchsanordnungen, sondern auch bei Anwendung mannigfach anderer Hilfsmittel erhalten, die aufgegeben wurden, weil sich die zuletzt erwähnten als die brauchbarsten erwiesen. Noch schärfer und klarer trat der besprochene Thatbestand zu Tage, als aus später zu erörternden Gründen eine andere Vorrichtung zur Reizung des nervenfreien Endes benutzt wurde, nämlich der von mir an einem anderen Orte[1]) beschriebene Apparat zur Untersuchung kleiner Abschnitte des Sartorius. Die schmale Greifvorrichtung des Apparates wurde mit zwei von einander isolirten Platindrähten armirt und die obere Sehne des Sartorius damit festgepresst; die Pressvorrichtung war ausserdem mit Gummi gefüttert. Die Reizung fand also ausschliesslich am obersten Ende des Muskels statt, so dass durch die Elektroden selbst im Verlaufe des Muskels keine polaren Differenzen entstehen

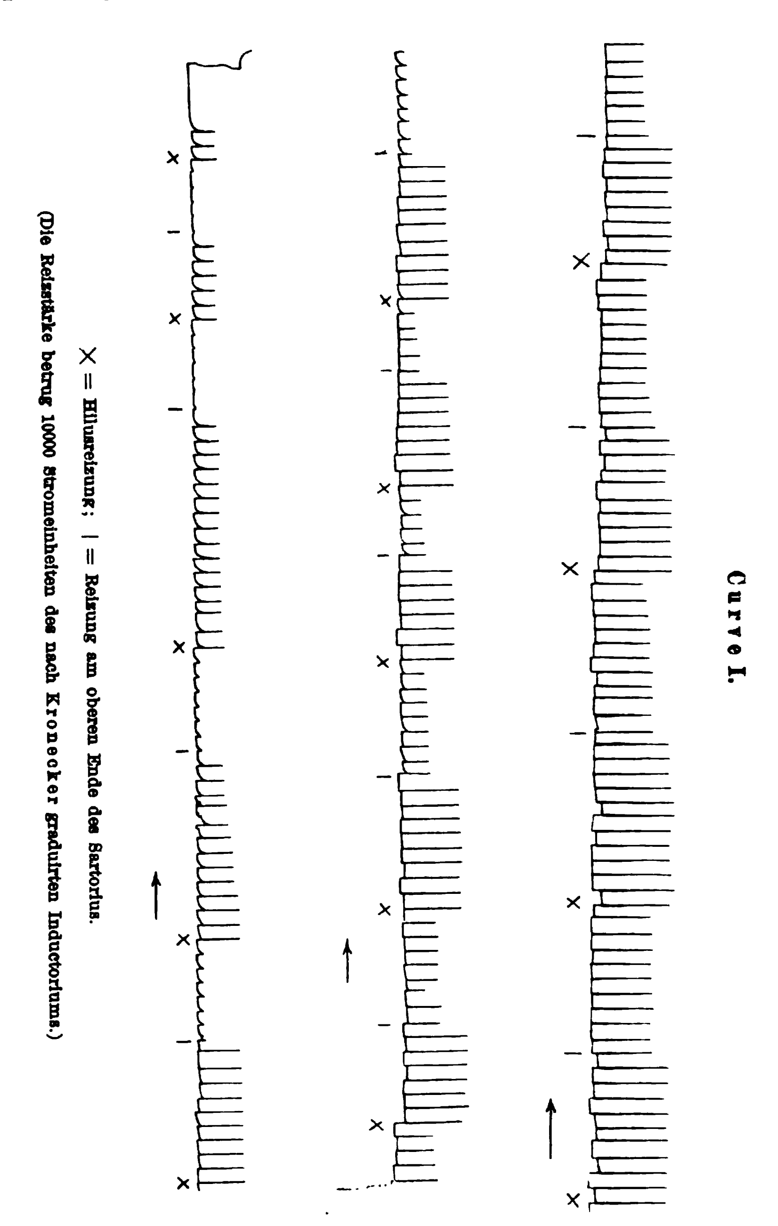
1) L. Asher, Zeitschr. f. Biol. Bd. 31 N. F. 13 S. 206.

konnten. Die Hilusreizung geschah wie vorher. Hierbei waren die oben geschilderten Erscheinungen, wie gesagt, am schönsten zu beobachten, wobei noch besonders hervorgehoben werden soll, dass die anfänglichen Curvenpaare vollständig congruent waren.

Die mitgetheilten Ergebnisse wiesen darauf hin, den Ermüdungsreihen das Hauptaugenmerk zuzuwenden, da es sich offenbar in erster Linie um Besonderheiten in deren Verlaufe handelte, während die Zuckungscurve in der Folge ausser Acht gelassen werden durfte. Ich habe daher Ermüdungsreihen des Sartorius auf dem Ludwig-Baltzar'schen Kymographion aufschreiben lassen und zwar unter Anwendung aller Hilfsmittel und Sorgfalt der bewährten Methodik, welche von Kronecker zu solchen Zwecken ausgebildet worden ist. In dem primären Stromkreis des Schlitteninductoriums war ein Relais mit »Spülcontact« eingeschaltet, dessen Unterbrechungsrhythmus die Ludwig-Bowditsch'sche Contactuhr regelte. (Die Unterbrechungen fanden jede vierte Secunde statt.) In dem Kreis der secundären Spirale blendete ein zweites Relais entweder den Schliessungs- oder den Oeffnungsinductionsschlag vom Präparate ab. Die Anordnung der Elektroden war wie in den voraufgegangenen Versuchen. Abwechselnd wurden Reihen von Zuckungen durch Reizung in der Hilusgegend resp. auch der Mitte des Muskels oder durch Reizung am oberen Ende hervorgebracht. Ganz im Anfang waren die Zuckungshöhen beider Reihen gleich hoch; bald aber fiel die Höhe der durch Reizung am oberen Ende erzeugten Zuckungen und dieser Abfall nahm von Serie zu Serie merklich rascher zu. Hingegen war der Abfall der Hilusserien ein weit sanfterer und dieselben besassen eine noch recht ansehnliche Höhe, als die anderen Serien kaum eine Erhebung zeigten. Curve I veranschaulicht dies Verhalten mit Weglassung des Beginnes des Versuches.

(Curve I siehe Seite 454.)

Es lag nahe, den hier dargelegten Unterschied zu Gunsten der Reizung am Hilus oder der Mitte des Muskels darauf zurückzuführen, dass von letzteren Gegenden aus durch günstigste Reizung der intramuskulären Nerven sämmtliche Theile des



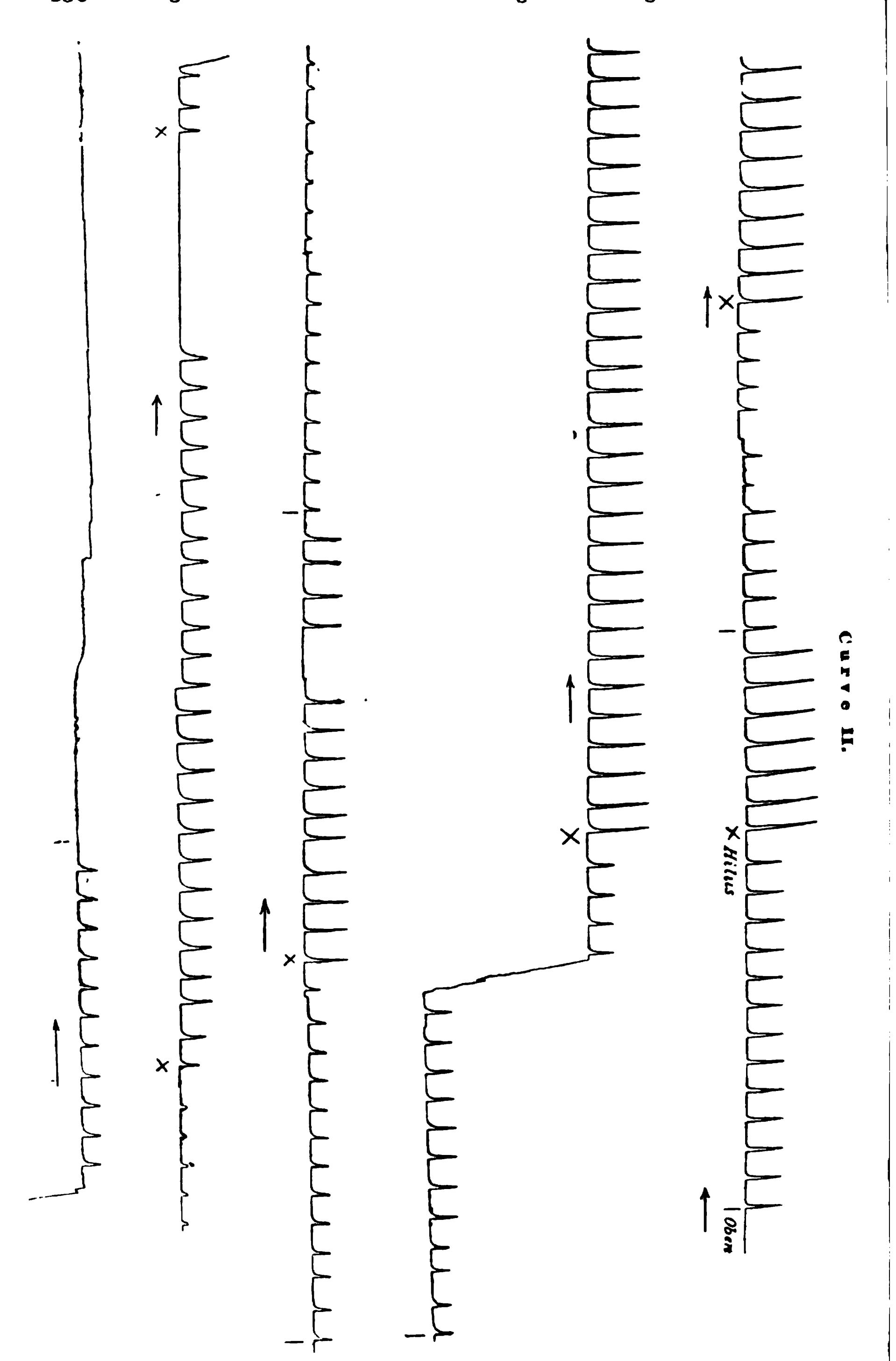
Muskels in Erregung versetzt würden. Um nach dieser Richtung hin Aufschluss zu erhalten, habe ich auch am curarisirten Sartorius Ermüdungsversuche angestellt.

Diese Versuche fielen genau so wie die bisherigen aus. Auch beim curarisirten Muskel erfolgte der Abfall der Zuckungsserien, welche durch Reizung des oberen Sartoriusendes entstanden waren, ausgesprochen rascher. Curve II, welche im Uebrigen unter den gleichen Versuchsbedingungen gewonnen worden ist wie I, gibt ein Beispiel für dieses Verhalten.

(Curve II siehe Seite 456.)

Die Thatsache, dass beim curarisirten, sowie beim uncurarisirten Muskel die nämlichen Verhältnisse zu Tage treten, lehrt, dass die intramuskulären Nerven auf die früheren Ergebnisse nicht von Einfluss gewesen sein konnten und steht im Einklang mit der in meinen einleitenden Betrachtungen berührten Erfahrung, dass die doppelte maximale Reizung von Nerv und Muskel keinen Ausdruck in der Zuckungscurve findet. Das Endergebniss in beiden Versuchsreihen war stets, dass nach Hilusreizung noch Hubhöhen aufgezeichnet wurden, nach Reizung am oberen Ende die Spitze des Hebels sich entweder gar nicht oder nur unmerklich von der Abscisse abhob. Diese interessante Erscheinung wird später eingehend zu erörtern sein.

Woher kommt nun der geschilderte Unterschied? Von vorneherein wollen wir die allfällige Vermuthung ablehnen, als ob diese Untersuchung mit ihrem Ergebnisse irgendwie zur Annahme eines grundsätzlichen Unterschiedes zwischen den Vorgängen in der Muskelfaser bei directer und indirecter Reizung oder zwischen den Vorgängen in physiologisch nervenfreien und den übrigen Muskelabschnitten hindeuten könne. Vorerst werden bei maximaler Reizung selbst am äussersten Ende des Muskels, wie schon öfters betont wurde, Stromschleifen auf nervenhaltige Abschnitte übergehen, wenn auch nicht in so machtvoller Weise wie bei übermaximaler Reizung. Sodann war aber, bei Innehaltung aller Vorsichtsmaassregeln, wodurch möglichste Unversehrtheit des zarten Gebildes gewährleistet wird, anfänglich einwandfreie Congruenz beider Curven sichtbar: das macht jede weitere Erörterung über obige Annahme vorläufig überflüssig. Es war naheliegend, sich die Sache dadurch zurecht zu legen, dass man an die oft behauptete raschere Abnahme der Erregbarkeit



Curve II.

des nervenfreien Endes dachte. Diese öfters aufgestellte Behauptung, welcher ich früher beipflichten zu müssen geglaubt habe, kann ich nicht mehr als völlig zutreffend erachten. Wenn man zwei gleich grosse Muskelabschnitte, je mit und ohne Nerven, getrennt unter gleichen Bedingungen zucken lässt, so erhält man eine viel längere Zeit als die, welche vergeht, ehe unsere jetzige Erscheinung zu Tage tritt, ganz congruente Curven. Auch habe ich bei solchen Versuchen eine Andeutung des von mir jetzt beobachteten Phänomens nicht bemerken können. Die Kenntniss, dass der Sartorius Zonen verschiedener Erregbarkeit besitzt, welche den nervenhaltigen und nervenfreien Abschnitten entsprechen, ist ja durch Kühne unser Gemeingut geworden; aber ebenso bekannt ist, dass bei Maximalreizen dieser Unterschied in jeder Beziehung verschwindet. Ausser der Thatsache, dass bei Verletzungen des nervenfreien Endes, welche ja leicht zu Stande kommen, die Erregbarkeit sehr rasch sinkt, giebt es also keinen experimentellen Anhaltspunkt für eine erhebliche Differenz in der Erregbarkeitsdauer der verschiedenen Sartoriusstücke; denn die einzige andere Thatsache, die hier zu erörternde Erscheinung, erfordert eine ganz andere Erklärung. Im Gegentheil kann man experimentell nachweisen, dass das obere nervenfreie Sartoriusende noch zu einer Zeit erregbar ist und es noch lange bleibt, wenn schon die Hubhöhe, welche der ganze Muskel nach Reizung besagten oberen Abschnittes erreicht, eine sehr niedrige geworden ist. Man kann zunächst oft mit blossen Augen sehen, dass lebhaftes Zucken des oberen Endes ohne jeden Erfolg auf den Schreibhebel eintritt. Durch einen kleinen Kunstgriff lässt sich aber ein sicherer, graphisch fixirbarer Entscheid treffen. Wenn die Hubhöhe nach Reizung des oberen Endes im Vergleich zur Hilusreizung merklich kleiner geworden ist, wird der grössere Theil des Muskels durch Scheerenschnitt abgetrennt und das übrigbleibende obere Muskelende mit dem Schreibhebel verbunden. Curve III zeigt einen derartigen Versuch.

(Curve III siehe Seite 458.)

Curve III.

Durch-
schneidung.

Diese gleichfalls vom curarisirten Sartorius gewonnene Ermüdungsreihe zeigt zwei interessante Thatsachen. Erstens, dass das obere Muskelende, welches ja nach der Durchschneidung allein den Schreibhebel hebt, lange Zeit seine Thätigkeit regelrecht fortsetzt, ohne irgend einen erkennbaren, absonderlichen Verlust an Erregbarkeit; zweitens, dass einige Zeit nach der Durchschneidung das kleine obere Muskelende höhere Hube verzeichnet, als der ganze Sartorius nach Reizung eben dieses oberen Endes. Letzterer Sachverhalt erklärt sich wohl ungezwungen aus dem Umstande, dass der obere Abschnitt, so lange er in Verbindung mit dem ganzen Muskel ist, im vorgerückten Stadium der Versuche die übrigen Theile des Muskels rein passiv dehnt und dadurch weniger Kraft zur Hebung des Schreibhebels zur Verfügung steht.

Ein anderer bekannter Vorgang ist aber viel eher geeignet, den Sachverhalt aufzudecken, und das ist die Abnahme der Contractionswelle, die schon von Äby, Bernstein und Hermann gründlich erforscht worden ist. Es ist ganz klar, dass bei einem langen Sartorius die Abnahme in der Contractionsstärke von Abschnitt zu Abschnitt die Zuckungscurve allmählich erniedrigen muss. Dass andererseits bei Reizung am Hilus oder in der Mitte des Muskels dieser Einfluss vergleichsweise geringer sein muss, ist ebenfalls leicht ersichtlich. Die Abnahme der Contractionswelle erklärt demnach einen Theil des Vorgangs, aber auch nur einen Theil, wie aus den quantitativen Verhältnissen der

Abnahme der Zuckungshöhe hervorging. Dass nur die Abnahme der Contractionswelle nicht ausreicht, ging aus der einfachen Thatsache hervor, dass eine kleine Verschiebung der einen Elektrode nach den nervenhaltigen Theilen unverhältnissmässig die Abnahme verringert, während bei Reizung am alleroberſten Ende mit der oben beschriebenen kleinen Vorrichtung die Differenz ebenso unverhältnissmässig wuchs.

Vor allem aber finde ich die schon früher erwähnte, sehr beachtenswerthe Enderscheinung bei den Versuchsreihen durchaus nicht hinreichend durch die blosse Abnahme der Contractionswelle erklärt: das obere Muskelende zuckt für sich, wenn die Reizung sich auf diesen Theil selbst beschränkt, nicht unerheblich und noch beträchtliche Zeit, aber diese Contraction pflanzt sich nicht mehr fort; hingegen pflanzt sich, wie sowohl der Augenschein lehrt, als auch durch die aufgezeichnete Höhe kund gethan wird, die Zuckung nach Reizung des Hilus oder der Mitte des Muskels deutlich nach oben fort. Curve III versinnbildlicht in recht klarer Weise die Leistungsfähigkeit des isolirten oberen Stückes; angesichts dieser eigenthümlichen Beschränkung der Zuckung auf einen bestimmten Abschnitt, wofern die Bedingung einer bestimmten Richtung im Gegensatz zu einer andern gegeben ist, erhebt sich die Frage nach der Ursache solchen Verhaltens.

Es scheint, dass noch ein neuer Vorgang zur Erklärung herangezogen werden muss und das ist die raschere Abnahme der Contractionswelle in nichtphysiologischer Richtung.

In denjenigen Versuchen, wo die Reizung nur von der Insertionsstelle der Sehne ausging, entstand auch der Hauptantheil der Erregung in den nervenfreien Muskelabschnitten, während Stromschleifen, da es sich nur um maximale, nicht übermaximale Reizung handelte, zwar nicht fehlten, aber doch benachbarte Theile nur in geringem Umfange ergriffen. In der Mehrzahl der Fasern hatten sich demnach die Contractionswellen in der physiologisch ungewöhnlichen Richtung fortzupflanzen. Im allerersten Anfange freilich hatte dies Verhältniss nachweislich keinen Einfluss. Das spricht dafür, dass selbst die erste Art

der Reizung, nämlich durch Elektroden parallell dem Faserlauf (so lagen die Platindrähtchen an meiner kleinen Vorrichtung) und noch dazu nur der kurzen Sehne anliegend, an den beobachteten Erscheinungen unschuldig war. Dagegen sprach ja auch, dass die gleichen Thatsachen bei querer Anlegung der beiden Rauschgoldelektroden merklich waren. Die Mehrzahl meiner späteren Versuche, insbesondere die Ermüdungsreihen, waren mit Hilfe der letztgenannten Reizmethode gewonnen und diese gaben ein nicht minder anschauliches Bild des hier erörterten Vorganges. Es ist nicht verwunderlich, dass die Deutlichkeit manchmal eine geringere war. Bei maximalen Induktionsschlägen verliert das polare Erregungsgesetz seine Anwendbarkeit, es gehen also von beiden Elektroden Erregungen aus, so dass ein grösserer Theil der Fasern als vorher in physiologischer Richtung von Erregungs- und Contractionswellen durchflossen wird. Dazu kommt noch der Einfluss des grösseren Ausbreitungsgebietes der Stromschleifen. Je weiter nach unten die Elektrode gelangt, desto grösser ist die Bedeutung der zuletzt aufgezählten Momente. Es ist auch nicht etwas besonderes, dass die Minderbefähigung der contractilen Substanz in einem differenzirten Gebilde nach einer bestimmten Richtung zu leiten nicht von Anbeginn zu Tage treten soll, sondern erst allmählich, als ein Ermüdungsphänomen. Unter Engelmann's interessanten Beobachtungen über irreciproke Leitung[1]) in der Muskelfaser verbirgt sich zum Theile, vermuthe ich, dieselbe Leitschwäche in nichtphysiologischer Richtung, wie ich die Erscheinung bezeichnen möchte, die ich zur Erklärung der von mir beobachteten Erscheinung glaube heranziehen zu müssen.

Sollte sich die Hypothese der Leitschwäche als ein angenähert richtiger Ausdruck der thatsächlichen Verhältnisse herausstellen, so würde sogar ein Theil von dem, was Engelmann als irreciproke Leitung auffasst, dem physiologischen Verständnisse näher gerückt werden.

Es muss zugestanden werden, dass die Annahme dieser neuen und bisher unbekannten Eigenschaft des Muskels (wenn man

1) Th. W. Engelmann, Pflüger's Archiv 1896, Bd. 62 S. 400.

nicht etwa, und zwar, wie mir scheint, mit einigem Rechte, Engelmann's »irreciproke Leitung« als einen Ausblick nach dieser Richtung hin anerkennt) vorläufig nur als eine Wahrscheinlichkeit gelten kann. Ein Missstand liegt schon in der Unmöglichkeit, den Muskel so zu reizen, dass einmal die Erregung ausschliesslich in physiologischer Richtung, das andere Mal in der entgegengesetzten sich ausbreitet. Es handelt sich stets, wie ausdrücklich betont werden muss, um quantitative Unterschiede: bei Reizung am oberen Ende werden stets einzelne Fasern, deren Nervenendorgane weit nach oben liegen, in physiologischer Richtung von der Erregung durchflossen, bei Reizung am Hilus oder in der Mitte des Muskels eben diese Fasern in nicht physiologischer Richtung. Für etwaige Fasern, die mehr als eine Nerveneintrittsstelle besitzen, liegen die Dinge noch complicirter. Eine weitere Schwierigkeit liegt in dem Bedenken, dass bei Reizung in der Mitte des Muskels Stromschleifen günstiger angreifen können. Dieses Bedenken wird aber, wie mir scheint, durch die merkwürdige Thatsache entkräftet, welche stets am Ende der Ermüdungsreihen zur Beobachtung gelangt und die ich oben erörtert habe. Es lassen sich aber auch Versuche anstellen, um diesem Bedenken auf noch einem anderen Wege entgegenzutreten. Dieselben gehen von folgender Erwägung aus: Nach dem polaren Erregungsgesetze gehen bei starken Inductionsschlägen die Erregungen von der Anode und der Kathode aus; wenn nun eine Leitschwäche in nichtphysiologischer Richtung vorhanden ist, so muss, wenn das eine Elektrodenpaar in der Mitte des Muskels, das andere an dem oberen und unteren Ende zur Längsdurchströmung angebracht wird, die erstere Anordnung schliesslich als die günstigere sich beweisen. Zu diesem Zwecke habe ich Rauschgoldstreifen an die Mitte des Sartorius angelegt und Nadelelektroden in die untere Sehne und den oberen Muskelhalter. Damit bei der Längsdurchströmung der Reizstrom nicht schwächer sei, wurde die secundäre Spirale der primären so lange genähert, bis ich sicher war, maximale Contractionen vor mir zu haben. Eine Reihe von Versuchen am curarisirten Sartorius ergaben das erwartete Resultat, den

rascheren Abfall bei der Längsdurchströmung. Curve IV gibt hiervon ein Beispiel.

Allerdings kamen auch Versuche vor, wo diese Erscheinung nicht zu Tage trat, sondern die Hubhöhen nach beiden Reizarten gleich blieben; deutliches Ueberwiegen zu Gunsten der Längsdurchströmung habe ich nicht gesehen, eine Thatsache, die mir, neben vielen anderen, wiederum ein Beweis zu Gunsten der neueren Anschauung scheint, dass bei der Längsdurchströmung doch die Erregung nur an den Eintritts- und Austrittsstellen des Stromes entsteht. Den erstgenannten positiven Versuchen kommt wohl ein grösseres Gewicht zu, da Fehlversuche geradezu vorauszusagen waren. Erstens können im Sartorius Fasern vorkommen, welche innerhalb des Muskels und nicht erst an den Enden aufhören, also Veranlassung zu intramuskulären Anoden und Kathoden geben; das Gleiche gilt auch von allerhand Verletzungen, die oft gar nicht bemerkt werden und kaum zu vermeiden sind. Zweitens werden bei der Längsdurchströmung alle Fasern gleich stark erregt, was bei der Reizung in der Mitte des Muskels nicht unbedingt der Fall zu sein braucht. Drittens kommt die grössere Stromdichte an dem schmaleren unteren Ende in Betracht.

Curve IV.

Mit einer letzten Versuchsreihe, nämlich der Aufschreibung von Verdickungscurven des Sartorius an zwei Stellen bei beiden Reizarten bin ich noch beschäftigt und gedenke gelegentlich hierüber zu berichten.

Sobald mir ein anderer geeigneter Muskel, vielleicht der Retractor der Schildkröte, zur Verfügung steht, werde ich versuchen, den Antheil, welcher einerseits der Abnahme der Contractionswelle an sich, andererseits der etwaigen Leitschwäche in nicht physiologischer Richtung zufällt, näher zu zergliedern. Ueber das hypothetische Wesen des Unterschiedes der Fortpflanzung der Erregung und Contraction (beides wird hier mitwirken) ist es wohl müssig zu discutiren. Hingegen muss darauf hingewiesen werden, dass bei Betrachtung der Mechanik der Muskelzuckung und der daraus resultirenden Zuckungscurve alle vorhin erörterten Verhältnisse von Bedeutung sein dürften. Die directe Reizung des Sartorius vom nervenfreien Ende aus schafft sehr bald ungünstige Bedingungen für die Zuckung. Im Beginne hatte ich auf die Ergebnisse von Hoisholt hingewiesen, welcher fand, dass die Latenz der Muskelzuckung bei Reizung des nervenfreien Sartoriusendes nicht allein länger sei als bei Hilusreizung, sondern auch als bei indirecter Reizung vom Nerven aus. Dieses thatsächlich beobachtete Verhalten erklärt sich ganz gut unter Berücksichtigung der beiden Factoren, Abnahme der Contractionswelle und Leitschwäche in nichtphysiologischer Richtung; es erscheint plausibel, dass diese sich in ihren ersten Anfängen nur in einer geringen Verzögerung des Anhubs der Contraction der einzelnen Muskelelemente offenbaren und die zeitlichen Verhältnisse sich sogar zu Gunsten der indirekten Reizung verschieben, wo alle Theile gleichzeitig in physiologischer Richtung in Bewegung gesetzt werden.

Drei Punkte mögen zum Schlusse hervorgehoben werden.

Es ist erstens bewiesen worden, dass das Decrement der Contractionswelle eine nicht unbedeutende Rolle bei der Muskelzuckung und den Ermüdungserscheinungen spielt, ferner ist bewiesen worden, dass dem oberen nervenfreien Ende des Sartorius

normale Erregbarkeit zukommt; schliesslich ist eine Leitschwäche in nichtphysiologischer Richtung wahrscheinlich gemacht.

Das Ergebniss dieser kleinen Untersuchung lehrt von neuem, dass die directe Reizung des Muskels nicht unbedingt gleichartig mit der indirecten Reizung ist, sondern unter bestimmten Bedingungen einen Unterschied in der Mechanik der Muskelzuckung zu Tage treten lässt, welcher nicht vernachlässigt werden kann.

Ueber die Bedeutung der Biuretreaction im Menschenharn.

Von

H. B. J. Stokvis,

Amsterdam.

Schon seit vielen Jahren mache ich meine Schüler bei den praktischen Cursen darauf aufmerksam, dass urobilinreiche Harne nach Zusatz von Kali-Lösung und einigen Tropfen verdünnter Kupfersulfat-Lösung eine schöne Biuret-Reaction geben, auch wenn sie vollkommen frei sind von jeder Spur Eiweiss, Albumose oder Pepton. Besonders schön fällt die Reaction aus, wenn Harne zur Untersuchung kommen, welche viel Urobilinogen (Leuco-urobilin, Chromogen des Urobilins) enthalten, und das Urobilinogen derselben durch ein paar Tropfen Jodtinctur zur Oxydation gebracht ist. Gemäss dieser Erfahrungen warnte ich meine Schüler immer davor, wie das denn auch anderweitig genügend bekannt ist, nie ohne weiteres aus dem positiven Erfolge der Biuret-Reaction im Harn auf die Anwesenheit von Pepton (Hemialbumose) zu schliessen, und bestand ich immer darauf, dass, wenn es sich um den Nachweis von Pepton (resp. Hemialbumose) handelte, das Verfahren Hofmeisters befolgt, und erst mit der durch Phosphorwolframsäure oder Phosphormolybdänsäure gefällten und dann in wässerige Lösung gebrachten Substanz die Biuret-Reaction angestellt werden sollte.

Allmählich wurde es mir aber klar, dass auch beim Befolgen dieser Methode die Anwesenheit des Urobilins zu groben

Irrthümern führt, sobald man sich auf die Biuret-Reaction als Beweis für die Anwesenheit von Pepton (Albumose) im Harn stützt. Bevor ich aber näher auf diesen Punkt eingehe, scheint es mir geboten, erst bei der Reaction, welche Urobilin mit Kupfersulfat und Kaliumhydrat giebt, etwas länger zu verweilen.

Schon Bogomolow (Jahresbericht für Thierchemie 1892, p. 535) hat ganz richtig beschrieben, »wie Harne, welche sogenanntes pathologisches Urobilin enthalten, nach Zusatz von Kupfersulfat-Lösung smaragdgrün werden, und beim Schütteln einen braunrothen Schaum geben. Ist der Harn alkalisch (oder wird derselbe durch Zusatz von Kaliumhydrat alkalisch gemacht), so wird der Schaum carmoisinroth.« Indem ich nun die Frage nach dem Unterschiede zwischen pathologischem und physiologischem Urobilin hier ganz übergehe, und ein für allemal unter urobilinogenreichen Harnen diejenigen verstehe, welche schon in der Menge von 5—10 ccm nach Zusatz von 2—3 Tropfen Jodtinctur ein scharfes Absorptions-Band im Spectrum und mit Chlor-Zink und Ammon eine unzweideutige starke Fluorescenz darbieten, muss ich die Beschreibung Bogomolow's für urobilinogenreiche Harne als durchaus zutreffend erklären. Überlässt man solche Harne, nach Kupfersulfatzusatz, sich selbst, so werden sie allmählich trübe, und es setzt sich ein grünbrauner Niederschlag am Boden des Gefässes ab. Filtrirt man ab, so nimmt die durchfiltrirte leichtbraungefärbte grüne Flüssigkeit nach Zusatz von einigen Tropfen Kalilösung eine carmoisinrothe Farbe an, welche einen Stich ins Violette zeigt, bei grösserer Verdünnung mehr und mehr in's Hellrothe übergeht, und in diesem Zustande die meist ausgeprägte Pepton-Biuret-Reaction darstellt. Spectroskopisch zeigt sie das bekannte Absorptionsband des Urobilins in alkalischer Lösung in vollkommener Weise. Noch intensiver ist die Farbe und das Absorptionsvermögen des in Kali gelösten grünbraunen Niederschlags, welcher sich allmählich nach dem Zusatz des Kupfersulfats zum Harn gebildet hatte. Dass es sich hierbei um eine Urobilin-Kupferverbindung handelt, scheint mir höchst wahrscheinlich, muss ich aber vorläufig dahingestellt lassen. Die Fällung des

Urobilins durch Kupfersulfat gelingt nämlich auch vortrefflich, wenn man sie mit durch Ammonsulfat aus dem Harn isolirtem Urobilin vornimmt. Versetzt man nach den zuerst von G. Hoppe-Seyler und Viglezio angegebenen Methoden, urobilin- und (urobilinogen-)reiche, saure, vollkommen eiweissfreie Harne mit Ammonsulfat im Überschuss, so bekommt man bekannter Weise einen gelbrothen Niederschlag, welcher der Hauptsache nach fast ganz aus Urobilin besteht. Die wässerige Lösung dieses Urobilins mit Kupfersulfat-Lösung versetzt, wird dunkelsmaragdgrün, und viel schneller, wie im ursprünglichen Harn, bildet sich hier ein braungrüner Niederschlag. Die von dem Niederschlag abfiltrirte, sauer reagirende, braungrüne Flüssigkeit giebt nun beim Versetzen mit Kalilösung eine so intensive dunkelblauvioletteFarbe, dass sie fast ganz undurchsichtig scheint. Verdünnt man dieselbe, so wird sie schön violett mit einem Stich ins Rothe, und bei noch grösserer Verdünnung tritt die helle Rosafarbe der Biuret-Reaction ausgeprägt hervor. Wird die abfiltrirte smaragdgrüne Flüssigkeit statt mit Kalilauge mit HCl und Chloroform versetzt, so färbt sich das Chloroform orangegelb, um erst bei gehöriger Verdünnung die bekannte Rosafarbe der Urobilin-Chloroform Lösung darzubieten. Der Kupfer-Niederschlag enthält dem Anscheine nach noch viel mehr Urobilin wie das Filtrat. Wenn auch nicht ganz leicht, so löst sich dasselbe dennoch im destillirten Wasser zu einer gelbrothen etwas trüben Flüssigkeit, welche nach Zusatz von Kalilösung eine ideale Biuret-Reaction giebt, besonders wenn das überschüssige Kupferoxydhydrat sich allmählich ausgeschieden hat und durch Filtration entfernt worden ist. Bemerkenswerth ist der Umstand, welcher aber hier nichts zur Sache thut, dass diese Kupfer-Urobilinlösung mit Zinksalzen und Alkalien (auch NH^3) behandelt, so gut wie gar nicht fluorescirt.

Aus dem Mitgetheilten ergiebt sich, dass eine vollständige Fällung des Urobilins durch Kupfersulfat nicht gelingt. Daher wird auch von Studensky zur vollständigen Fällung des Urobilins aus Harn neben Kupfersulfat noch ein Zusatz von krystallisirtem Ammonsulfat empfohlen. Aber für andere Metall-

salze, welche gewöhnlich zur Fällung und weiterer Isolirung des Urobilins aus dem Harne angewendet werden, gilt das Nämliche. Weder Bleiacetat noch Zinkacetat bringen eine vollständige Fällung zu Stande, so lange der Harn sauer reagirt. Es giebt aber dennoch eine Metallverbindung, welche das Urobilin aus einem sauer reagirenden Harne so vollständig zu fällen im Stande ist, dass in der nach der Fällung abfiltrirten Flüssigkeit fast keine Spur von Urobilin oder Urobilinogen mehr aufgefunden werden kann. Diese Metallverbindung ist eben die zur Isolirung des Peptons (Albumose) so oft empfohlene und so oft angewandte Phosphorwolframsäure. Schon beim Zusatz eines Tropfen Phosphorwolframsäure geben die wässerigen Lösungen des durch Ammonsulfat aus dem Harne gefüllten Urobilins eine ergiebige Fällung, und es ist nicht schwierig, gerade soviel Phosphorwolframsäure zu der Flüssigkeit zu geben, dass die vom voluminösen Niederschlag abfiltrirte Flüssigkeit sich fast ganz farblos, und ohne jede Spur eines Absorptionsbandes erweist. Die Fällung des Urobilins durch Phosphorwolframsäure ist aber nicht nur eine vollständige, sie ist auch eine solche, welche alle die wesentlichen Eigenschaften des Urobilins vollkommen unangetastet lässt. Der Niederschlag ist rosafarbig, wie der durch Ammonsulfat bedingte: das gefällte Urobilin ist in Wasser löslich, zeigt die schönste grüne Fluorescenz mit ClZn und NH_3, die prachtvollste Biuretreaction mit Kupfersulfat und Kalilösung, die schärfst abgegrenzten Absorptionsbänder, und wird nach Zusatz von HCl mit wunderschöner Rosafarbe vom Chloroform aufgenommen. Die Phosphormolybdänsäure steht besonders in Bezug auf vollständige Fällung des Urobilins der Phosphorwolframsäure bedeutend nach; sie fällt das Urobilin mit blaugrüner Farbe, aber dennoch zeigt auch die grüne Kalilösung des Phosphorwolframsäure-Niederschlags nach Zusatz einiger Tropfen Kupfersulfat eine unverkennbare Biuretreaction.

Diese recht einfachen Thatsachen, von deren Richtigkeit Jedermann sich ganz leicht überzeugen kann, genügen, um zu zeigen, dass man mit Schlüssen, welche sich auf positive Resultate

der Biuretreaction im Harn stützen, nicht vorsichtig genug sein kann. Alle zum Nachweis des Peptons im Harn bis jetzt angegebenen Methoden, welche für klinische Zwecke brauchbar und nicht zu umständlich sind, führen auf einen Irrweg, da auf Betheiligung des Urobilins bei der Fällung durch Phosphorwolframsäure, Ammonsulfat u. s. w., und beim Anstellen der Biuretreaction keine gehörige Rücksicht genommen ist. Und wie nothwendig es sei, auf die Anwesenheit des Urobilins im Harn beim Anstellen der Biuretreaction zu achten, wird sich aus der demnächst erscheinenden, unter meiner Leitung bearbeiteten Dissertation des Herrn Dr. de Hartogh ergeben, welcher in vielen Einzeluntersuchungen bis jetzt auch nicht ein einziges Mal einen pathologischen oder physiologischen eiweissfreien Menschenharn hat angetroffen, in welchem die gut gelungene Biuretreaction nicht vollkommen durch das reichlich anwesende Urobilin verursacht wurde. Vorläufig darf man also die positiven Resultate der Biuretreaction im Menschenharn, auch diejenige, welche nach Ausfällen und Behandeln derselben mit Phosphorwolframsäure, Ammonsulfat (Hofmeister, Salkowski, Devoto) u. s. w. erhalten wurden, ganz ruhig auf die Anwesenheit Urobilins beziehen: und das Bestehen einer Peptonurie beim Menschen ist, darin muss ich unbedingt Stadelmann beistimmen, bis jetzt noch vollkommen fraglich.

Ueber den Bau der Bindegewebszellen, und Bemerkungen über die Structur der Zellsubstanz im Allgemeinen.

Von

Professor **W. Flemming**

in Kiel.

(Mit Tafel V.)

Im vorigen Jahre ist von P. G. Unna eine interessante Arbeit[1]) veröffentlicht worden, in der bei menschlichen Bindegewebszellen aus pathologischen Geweben, besonders Granulationen, ein vacuolärer Bau der Zellsubstanz geschildert wird. Der Verfasser wird hierdurch dazu geführt, gleiche Bauverhältnisse der Substanz der thierischen Zellsubstanz überhaupt zuzuschreiben und sich damit sehr den von Bütschli vertretenen Anschauungen (Wabenbau) anzunähern. In einer kurzen und klaren Besprechung überblickt er den bisherigen Stand der Lehre von den Protoplasmastructuren; er macht hierbei unter anderem darauf aufmerksam, dass die von mir vertretene »Fadengerüstlehre« mit Bütschli's »Wabentheorie« in keinem unversöhnlichen Gegensatz steht, wie ich dies ja bereits früher[2])

1) P. G. Unna, Ueber die neueren Protoplasmatheorien und das Spongioplasma. Vortrag in der biolog. Abtheilung des Hamb. ärztl. Vereins, und Deutsche Medicinalzeitung 1895, No. 98—100.

2) Ergebnisse der Anat. u. Entw.-Gesch. 1893, S. 54 ff., und ebenda 1894, S. 54 ff., s. auch S. 46. — Ich verweise ferner besonders auf die Besprechung des Gegenstandes in den diesjährigen Ergebnissen. Zelle, 1896. S. 244—264.

selbst hervorgehoben habe: es erscheint ganz möglich, dass die von mir Interfilarmasse genannte Substanz bei sehr vielen thierischen Zellenarten eine feine Vacuolisirung, also nach Bütschli's Bezeichnung einen Wabenbau besitzen kann, obschon dies allerdings erst allgemein nachzuweisen sein würde; neben einer solchen Vacuolisirung bleibt in den Wänden des dadurch bedingten Fachwerks völlig Platz für die Fadenstructuren, die von mir und anderen als Bestandtheile der Zellsubstanz beschrieben sind.

Und Unna's Anschauung unterscheidet sich von derjenigen Bütschli's darin, dass er derartige Fadenstructuren auch bei seinen jetzigen Objecten als körperlich differenzirte Dinge vorfindet, während sie nach Bütschli's bisherigen Darstellungen lediglich Kantenbildern von Wabenwänden, oder zu Fäden ausgedehnten Wänden geplatzter Waben entsprechen sollten. Mit anderen Worten: nach Bütschli's Meinung wären nur zwei Substanzen da, Protoplasma und Vacuoleninhalt; nach der von mir vertretenen, und von Unna getheilten Ansicht dagegen gibt es im Leibe der Thierzellen, mindestens sehr vieler, drei Substanzen: Grundmasse (nach Unna: Protoplasma), Vacuoleninhalt darin, und drittens fädige Gebilde.

Ein weiterer Unterschied zwischen Unna's Anschauung und derjenigen der Wabenbaulehre liegt darin, dass Ersterer den wabigen Bau in reiner Form keineswegs für alle Zellen giltig findet. Es gibt nach ihm viele, und zwar bilden sie bei Unna's Objecten die Mehrzahl (vergl. a. a. O. S. 14), bei denen daraus ein spongiöser Bau, im Sinne Leydig's, geworden ist. Es kommt dies einfach zu Stande, indem Wabenwände in grösserem Maasse platzen und so aus der vacuolären Zellsubstanz ein durchbrochener, schwammiger Körper entsteht.

Ein dritter Unterschied endlich ist darin bedingt, dass Unna sich die Grundmasse des Zellkörpers nicht, wie Bütschli, als eine flüssige Masse vorstellt, sondern, wie auch ich dies stets gethan habe, als eine Substanz von einer gewissen, wenn auch sehr verschiedengradigen Festigkeit. Wenn auch die erstere Anschauung im Bereich der Möglichkeit liege, so sei doch die

letztere eben so möglich (vergl. S. 14 a. a. O.), und werde noch dadurch gestützt, dass bei den eben erwähnten spongiösen Zellenformen, wo Waben auch nach aussen geplatzt seien, der Zusammenhalt des schwammigen Zellkörpers sich nicht wohl anders verstehen lasse, als unter der Annahme eines festen oder festweichen Aggregatzustandes.

Die Bilder der Zellen, aus denen Unna diese Anschauungen abgeleitet hat, sind an mit seiner Methode [1]) gefärbten Präparaten von Granulationen, entzündeter (Pyrogallol) und milzbrandiger Haut, und Narbengewebe vom Menschen und vom Kaninchen erhalten. Präparate, welche ich seiner Güte verdanke, zeigten mit starkem Oelsystem ohne Weiteres, dass die Zellen so aussehen, wie er sie beschreibt (Taf.V Fig. 1, 7). Die starke elective Färbung der Zellsubstanz lässt die Vacuolen, besonders bei hellem Licht (ganz offene Blende) sehr deutlich hervortreten, es bleibt über die bei den einen Zellen vacuolisirte, bei den anderen spongiöse Beschaffenheit gar kein Zweifel.

Es schienen mir aber noch zwei Fragen zu entscheiden. Erstens könnte man sagen, dass die Vacuolisirung eine Folge der pathologischen Beschaffenheit des Gewebes sei. Zweitens, dass sie durch die Einwirkung des Reagens (absoluter Alkohol) bedingt sein könne.

Der erstere Verdacht hatte für mich von vorn herein wenig Wahrscheinlichkeit. Denn wenn es sich auch bei Unna's Objecten, so viel ich finde, überall um pathologische Gewebszustände handelt, bei denen meistens eine ödematöse Durchtränkung vorliegt, so befindet sich darunter doch auch das Narbengewebe, bei dem eine solche nicht in Rede kommt.

Der zweite Einwurf könnte mehr Gewicht haben. Unna hat seine Präparate stets mit Alkohol absolutus behandelt und empfiehlt diese Methode ausdrücklich als einzige in Betracht

---

1) P. G. Unna, Ueber Protoplasmafärbung, nebst Bemerkungen über d. Bindegewebszellen d. Cutis. Monatshefte f. prakt. Dermatol., L. Voss, Hamburg 1894, Bd. 19 S. 226. Vgl. auch Unna's grosses Werk: Histopathologie der Hautkrankheiten, Berlin 1894.

kommende.[1]) Mir schien es doch erforderlich, mindestens noch ein anderes Reagens zu probiren, um sehen zu können, ob der Alkohol irgendwie Kunstproducte macht oder nicht.

Ich habe also Zellen eines sicher normalen Gewebes zur Controle gewählt, die sich zugleich durch besondere Grösse auszeichnen, die verästelten Bindegewebszellen der Salamanderlarve, insbesondere aus der Schwanzflosse und den Kiemenblättern. Diese Zellen habe ich früher[2]) in lebendem Zustand untersucht; in diesem sieht man, wie dort beschrieben, am Zellkörper und seinen grösseren Ausläufern nichts Anderes, als hie und da eine sehr zarte verwaschene Längsstreifung.

An ungefärbten Präparaten aus Chromosmiumessigsäure erscheint diese Streifung viel deutlicher (Fig. 2). Es ist zu vermuthen, dass sie mit der fibrillenbildenden Thätigkeit dieser Zellen in Beziehung steht, und die in ihrer Peripherie belegenen ersten Anlagen der collagenen Fäserchen darstellt.[3]) Ich verweise für diesen Punkt auf eine meiner früheren Arbeiten[4]) und auf eine andere, die etwa gleichzeitig hiermit im Archiv für Anatomie und Entwicklungsgeschichte publicirt wird. — Von Vacuolen ist an solchen Präparaten ohne Färbung nichts wahrzunehmen.

Wenn man dagegen diese Bindegewebszellen mit absolutem Alkohol und weiter an Celloidinschnitten mit der Unna'schen Methode[5]) behandelt, so zeigen sie grösstentheils[6]) auf den ersten

1) a. a. O. S. 21, Anm., wo »Flemming'sche Lösung, Formol, Sublimat oder sonstige eingreifende Härtungsmittel« ausgeschlossen werden. Dies kann ich aber doch nicht unterschreiben; nach bisherigen Erfahrungen sind z. B. meine Lösung und Sublimat für viele Dinge weit weniger eingreifende Reagentien, als Alkohol.

2) Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung 1882, S. 46—47.

3) Denn diese Larvengewebe sind in den Zuständen, die ich früher untersuchte und auch hier stets benutzte, noch im Wachsthum begriffen.

4) Zur Entwicklungsgeschichte der Bindegewebsfibrillen. Internationale Beiträge zur wissensch. Med., Festschr. f. Rud. Virchow. 1891.

5) Ich habe das von Unna als dritte Methode bezeichnete Verfahren gewählt: 1. Färbung in polychromem Methylenblau etwa 12 Stunden, 2. Abspülung in Wasser, 3. Entwässerung in Alkohol absol. 20 + Xylol 30, ½ bis 1 Minute, 4. Entfernung des Alkohols in Xylol, 5. Entfärbung in Anilin-Alaunmischung, 6. Xylol, Balsam.

6) Ausgenommen die Zellen, welche rothgefärbte Körnchen enthalten (vgl. unten S. 456).

Blick, schon bei mittelstarker Vergrösserung, und noch deutlicher, bei stärkerer, eine vacuolisirte Beschaffenheit der Zellsubstanz (Fig. 3 und 4). Die Vacuolen sind recht ungleich gross, wie dies auch Unna für seine Objecte bemerkt, wenn es auch in seiner dort citirten Abbildung[1]) nicht gerade deutlich ausgesprochen ist; sie sind in vielen Fällen nicht rund, sondern länglich, können sogar eckig sein. Der einzige, wohl nicht wesentliche Unterschied, den ich gegenüber seiner Beschreibung von Säugethierzellen finde, würde sein, dass sich bei den Salamanderzellen doch vielfach grössere, nicht-vacuolisirte Theile des Zellkörpers finden. Andererseits gibt es auch Zellen (Fig. 7), bei denen durch stärkere Vacuolisirung ein spongiöser Bau ausgebildet ist; sie sind hier sehr in der Minderzahl. — Alles in Allem bestätigt also die Anwendung von Unna's Methode bei diesen Zellen die Bilder, die er beim Säugethiergewebe gefunden hat.

Ich habe ferner zur Controle von in Chromosmiumessigsäure fixirten Larven die Kiemenblätter und Schwanzflossen mit starker Hämatoxylinfärbung und Eisenhämatoxylinfärbung untersucht. Für erstere Tinction wurden die ganzen Organe in Delafield'schem, etwa 1/3 verdünntem Hämatoxylin 2—3 Tage durchgefärbt und nach Paraffineinbettung in Serien feiner Schnitte zerlegt: für letztere die vom ungefärbten Object genommenen Schnittserien theils nach M. Heidenhain's Vorschrift, theils auch ohne nachfolgende Eisenextraction behandelt. Bei jedem dieser Verfahren erhält man an gelungenen Präparaten die Körper der Bindegewebszellen tiefdunkel, violettgrau oder braungrau gefärbt; manchmal sind die Kerne darin kaum zu unterscheiden. — Es zeigte sich alsbald, dass auch bei diesem Verfahren Vacuolen in den Zellkörpern zu sehen sind (Fig. 5, 6). Man sieht sie aber, auch mit den stärksten Linsen — die überhaupt nothwendig dazu gehören — hier nicht so leicht, als an den Alkoholpräparaten. In manchen Zellen kann man nur wenige davon erkennen (Fig. 6 b), in anderen mehr (Fig. 6 a), in noch anderen etwa eben so viele, wie mit Alkohol und

1) Fig. 14 in dem Werk: Histopathologie der Haut.

Unna'scher Tinction (Fig. 5). Die Vacuolen erscheinen ferner im Ganzen etwas kleiner als an den Alkoholobjecten. Es bleibt trotzdem vollkommen möglich, dass sie auch dort, wo man weniger von ihnen sieht (in einzelnen Fällen waren sogar überhaupt keine zu finden) dennoch existiren, denn es kann sein, dass die eigenthümliche dunkel-diffuse Tinction des Zellenleibes, die eben an Chromosmiumessigpräparaten nach Hämateïnbehandlung auftritt, sie oft grösstentheils verdeckt.

Angenommen, dass sie auch hier überall ebenso wie an den Alkoholpräparaten vorhanden sind, so bliebe ferner noch die Frage, ob diese Vacuolisirung der Ausdruck der natürlichen Beschaffenheit der Zellsubstanz ist, oder ein Artefact, das die Reagentien machen. Denn im lebenden Zustand kann man, wie ich oben schon erwähnt habe, in diesen Zellen nichts von Vacuolen feststellen und muss es ganz dahingestellt lassen, ob sie da sind oder nicht. Eine bestimmte Entscheidung über diese Frage lässt sich vor der Hand also nicht geben. A priori kann aber wohl für die Natürlichkeit der Vacuolen in diesen Bindegewebszellen sprechen, dass solche bekanntlich in der Zellsubstanz von Protozoen- und Pflanzenzellen sehr verbreitet, und hier zum Theil intra vitam controlirbar sind, wie dies ja die Arbeiten Bütschli's und vieler Zoologen und Botaniker gezeigt haben. —

Wollen wir also den Zustand, in dem sich die Präparate nach Alkohol- oder Osmiumgemischbehandlung darstellen, als den natürlichen annehmen, so kann ich hiernach Unna's Beschreibung der pathologischen Säugethier-Bindegewebszellen an den normalen Amphibien-Bindegewebszellen in allem Wesentlichen bestätigen. Auch diese sind dann vacuolisirt oder spongiös; aber es gibt in ihnen ganz ebenso, wie in jenen, markirte und stärker färbbare streifige, faserige Gebilde (in mehreren meiner Abbildungen angegeben). Ich bin ferner darin ganz mit Unna einverstanden, dass ich die Substanz dieser Zellen nicht für flüssig halte, schon mit Rücksicht darauf, dass vielfach Vacuolen nach aussen durchgebrochen sind und doch die Aussenform erhalten ist, sowie auf die keineswegs immer

runden Formen der Vacuolen. Natürlich wird die Consistenz auch keine feste und starre sein, vielmehr eine weiche; sie flüssig zu nennen, finde ich keinerlei Anhalt.

In seinem Hauptwerk von 1892 [1]) hat Bütschli einige Bindegewebszellen aus dem Ischiadicus des Frosches, nach Präparaten aus Pikrinschwefelosmiumsäure, gezeichnet; nach diesen Bildern wären dieselben von ganz gleich grossen Vacuolen regelmässig durchsetzt, so dass eine vollkommene Schaumstructur aus ganz gleichmässigen Wabenwänden vorliegt. Ich muss sagen, dass ich mit den hier benutzten Methoden niemals solche Bilder gesehen habe, sondern stets solche, wie sie hier gezeichnet sind. Da ich gewiss nicht annehmen will, dass jene Bilder Bütschli's ganz schematisch gegeben sind, muss ich vermuthen, dass die Behandlung mit seinem Reagens vielleicht macerirend gewirkt und die Zellen erst in den betreffenden Zustand gebracht hat; dies gilt ebenso für andere Abbildungen des Werkes, die nach in Jodalkohol macerirten Präparaten entworfen sind.

In den Präparaten Unna's von menschlichem Granulationsgewebe finden sich zahlreich die »Korbzellen«, welche er in seiner anfangs citirten Arbeit beschrieben, und als pathologische, durch Oedem veränderte Abänderungsformen von Bindegewebszellen erkannt hat (a. a. O. S. 15). Ich finde sie ganz, wie er es beschreibt, durch zahlreiche, vergrösserte, dichtgelagerte Vacuolen zu rundlichen Formen aufgebläht. Nur eins finde ich an ihnen, was Unna nicht beschrieben hat: bei vielen sieht man zwischen den Vacuolen im Zellenleib stärker gefärbte Fasern, theils länger verfolgbar, theils in optischen Querschnitten, wie ich es hier in Fig. 8 zeichne. Sie sind zwar nur an einem geringeren Theil der Korbzellen zu sehen, das kann aber den Grund haben, dass der Grad der Extraction bei der Unna'schen Methode ja an verschiedenen Stellen des Präparates nicht ganz gleich ist, also an den einen die Fasern schon entfärbt, an den anderen noch farbhaltig geblieben sind. Dadurch erklärt es sich auch, dass sie stellenweise ganz kurz erscheinen

1) Untersuchungen über mikroskopische Schäume und das Protoplasma. Taf. IV Fig. 11a—c.

und wie Körnchen imponiren; es sind an solchen Orten eben nur Theile dieser Fasern gefärbt geblieben. Ich kann nicht anders annehmen, als dass es sich bei diesen Fäserchen um eben dieselben Fibrillenanlagen handelt, die auch in den übrigen Bindegewebszellen vorkommen. — Diese Korbzellen sind übrigens, wie Unna bereits angibt, auf Stellen beschränkt, an denen ein Oedem besteht; bei dem normalen Bindegewebe der Salamanderlarve, das ich oben beschrieb, kommt nichts der Art vor.

Noch ist zu bemerken, dass es hier auch eine grosse Menge von verästelten Zellen im Bindegewebe gibt, welche keine Vacuolen erkennen lassen, sondern dicht mit Körnchen beladen sind, die bei der Färbung mit polychromem Methylenblau rothe Tinction angenommen haben. Ob dies fixe Zellen oder sämmtlich verästelte kriechende Elemente (Clasmatocyten Ranvier's) sind, soll einstweilen dahingestellt bleiben.

Nach seinen Befunden an den Bindegewebszellen scheint Unna anzunehmen, dass der wabige oder spongiöse Bau bei Thierzellen ein allgemeines oder doch allgemeineres Vorkommniss sei; wenigstens glaube ich den Inhalt seines Aufsatzes so verstehen zu sollen. Ich kann, obwohl ich die Möglichkeit eines solchen Verhaltens völlig zugebe (s. unten), hierin doch nicht ohne Weiteres folgen.

Denn zunächst sehe ich bei Anwendung von Unna's Methode den wabigen oder spongiösen Bau in keiner anderen Zellenart deutlich ausgesprochen, als in den Bindegewebszellen, und auch hier nur theilweise; recht viele der verästelten Zellen im Bindegewebe haben, wie kurz zuvor beschrieben, rothgefärbte Körnchen statt der Vacuolen und besitzen gar nichts Schaumiges.

Die Leucocyten, die sich vielfach im Larvenbindegewebe finden, erscheinen meistens homogen-blaugrau gefärbt (Fig. 9)[1], ohne Anschein irgend einer Structur, ausser hie und da gefärbten Centrosomen. Bei manchen dieser Zellen sieht man nun allerdings Vacuolen (Fig. 10). Ich habe grade so viele gezeichnet, als zu erkennen waren, und sie sind schärfer und deutlicher

1) Vergl. Erklärung der Fig. 9.

gegeben als in natura; im rechten Theil der Zelle sind keine zu sehen, obschon sie ja gern da sein mögen. Nach dieser Behandlung allein nun darf man aber die Structur des Leucocytenkörpers ja offenbar nicht beurtheilen, wie die zahlreichen neueren Beschreibungen zeigen, die ich[1]), M. Heidenhain[2]), Gulland[3]) und viele andere in neuerer Zeit davon gegeben haben. Ich zeichne zum Vergleich in Fig. 11 einen Leucocyten aus dem Salamanderbauchfell, mit Osmiumgemisch fixirt und mit Safranin-Gentiana-Orange tingirt. Man sieht, ausser der von den Centrosomen ausgehenden Strahlung den ganzen, hier durchsichtigen Zellkörper durchsetzt von einem ganz deutlichen verästelten Fadenwerk, das zahlreiche Körnchen trägt. Wenn man behaupten wollte, dass dieses Fadenwerk ein Kunstproduct, eine Ausfällung durch das Reagens sei, so würde dafür doch jeder bestimmte Anhalt fehlen. Denn die radiäre Strahlung der Centrosomen, die durch dasselbe Reagens dargestellt wurde, ist ganz gewiss kein Artefact, man darf also fragen, weshalb denn gerade das verästelte Fadenwerk ein solches sein soll. Zwischen diesem Fadenwerk bleibt aber noch Raum genug. Es ist vollkommen möglich, dass ausser den einzelnen Vacuolen, die mit Unna's Methode zu erkennen sind (Fig. 10) noch sehr viele in der Interfilarmasse existiren, dass also diese Zellen sowohl ein Fadenwerk haben, als daneben und dazwischen einen wabigen Bau. Letzteres ist möglich, aber wir haben einstweilen keinen Beweis dafür.

An den Epithelzellen der Kiemenblätter und der Schwanzflosse, die an meinen mit obigen Methoden behandelten Schnitten vielfach vorliegen, kann ich hier einstweilen nichts von einem wabigen Bau erkennen, wiederum unter der Einräumung, dass er möglicherweise da sein kann. R. v. Erlanger hat kürzlich in einer vorläufigen Mittheilung[4]) behauptet, dass

1) Ueber Theilung und Kernformen bei Leucocyten etc. Archiv für mikr. Anat. 1891, Bd. 37.

2) Ueber Kern und Protoplasma. Festschr. f. A. v. Kölliker, 1892.

3) On the granular leucocytes. Journal of Physiol., v. 19, Nos. 5. 6., May 30, 1896, S. 385.

4) Ueber den feineren Bau der Epithelzellen der Kiemenplättchen der Salamanderlarve und ihre Theilung. Zool. Anz., 28. Sept. 1896.

sie einen solchen besitzen und dass er auch am lebenden Object zu erkennen sei. Ich habe dieses Object schon vor langer Zeit beschrieben[1]) und kann, nach wiederholter Untersuchung der Kiemenblätter, einstweilen nur sagen, dass ich im lebenden Zustand nichts davon sehen kann. Die äusserste Schicht der Epithelzellen, die v. Erlanger als eine Alveolarschicht im Sinne Bütschli's auffassen will (a. a. O. S. 402), ist der Cuticularsaum, welcher am Kiemenblatt sehr dünn ist und einen Bau hat, den man in der That alveolär nennen kann (Fig. 12): helle Partien in ein festeres Fachwerk eingelassen, so dass das Flächenbild sehr fein wabig erscheint (Fig. 14 u. 14 a). Er bekundet sich aber als ein wahrer Cuticularsaum dadurch, dass er durch eine scharfe Grenze (Fig. 12) von der Zellsubstanz abgesetzt ist, was ja bei einer Alveolarschicht nicht der Fall sein würde; und ferner ganz besonders auch dadurch, dass er sich an Sublimathämateinpräparaten rothbraun tingiren lässt, ganz scharf abschneidend gegen die Zellsubstanz, welche an solchen viel heller und graubräunlich ist. — Stelle ich am lebenden Object tiefer auf die Substanz der Epithelzelle ein, so sehe ich nichts von Structur; wenn noch tiefer, so gelange ich auf die Intercellularlücken und -Brücken zwischen den zwei Epithelschichten (Fig. 13), deren Bild ich bereits genauer an den beiden eben citirten Stellen[2]) beschrieben habe; es ist natürlich nicht mit einer Zellstructur zu verwechseln. Was die Zellkerne des Epithels betrifft, so sieht man diese am lebenden Kiemenblatt überhaupt nicht[3]), und es ist mir also v. Erlanger's Angabe unverständlich, dass auch an ihnen im lebenden Zustand ein Wabenbau erkennbar sein solle. Ebensowenig kann ich solchen an diesen Kernen, von denen ich ja schon recht viele Abbildungen gegeben habe[4]), im conservirten und gefärbten Zustand finden. Auch in der Zellsubstanz der

1) Archiv f. mikr. Anat. 1879, Bd. 16 S. 342, und »Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung«, 1882, S. 52 ff. — Die Beschreibung betrifft meistens das Epithel der Schwanzflosse.

2) Besonders an der letztcitirten S. 54 Fig. B und Taf. IIa Fig. 19 i.

3) Schon angegeben am erstcitirten Orte, S. 342.

4) In den beiden citirten und mehreren anderen Arbeiten.

Epithelien habe ich an gefärbten Schnittpräparaten von Sublimat- und Osmiumgemischpräparaten noch niemals etwas Deutliches von einem solchen Bau gesehen, will aber durchaus nicht leugnen, dass er möglicherweise vorhanden und demonstrirbar sein mag, ebenso vielleicht auch in den Kernen; die Methoden, die ich bis jetzt anwandte, zeigen nichts davon.

An den Knorpeldurchschnitten, die man hie und da in den Präparaten antrifft, zeigen die Zellen bei Unna'scher Methode eine sehr verschiedene Beschaffenheit, was offenbar auf ungleichem Eindringen des Alkohols durch die feste Grundsubstanz beruht. In allen Knorpelzellen, ausser denen, die ganz zusammengeschrumpft sind, sieht man gefärbte fädige Massen, aber während sie in dem einen etwa die nämliche Anordnung haben, wie in der lebenden, oder gut mit Osmiumgemischen fixirten Zelle [1]), sind sie an den anderen durch verschieden grosse Vacuolen mit ganz blassem Inhalt verzerrt. Dass die Vacuolen in diesem Zustand Kunstproducte, d. h. durch Quellung vergrössert sind, kann nicht bezweifelt werden, denn sie sind vielfach so gross, dass eine solche den halben Zellendurchmesser einnimmt. Es ist mir aber in diesem Fall sehr wahrscheinlich, dass die Vacuolen in kleinerem Zustand in natura existiren, aus dem Grunde, weil man kleinere Fettkörnchen in den lebenden Knorpelzellen in Molecularbewegung sieht [2]): es kann dies nur erklärt werden, wenn man entweder ein Flüssigsein der ganzen Interfilarmasse, oder die Existenz von flüssigkeitshaltigen Vacuolen in derselben annimmt. In letzterem Falle wären dies allerdings nicht feine Waben in Bütschli's Sinne, sondern erheblich grössere Hohlräume.

Ich begnüge mich einstweilen mit diesen Beispielen. Sie können zeigen, dass — mit Ausnahme allenfalls der Knorpelzellen, die ja auch Bindesubstanzzellen sind — bisher bei keiner der hier besprochenen Zellenarten ein eigentlich wabiger, oder spongiöser Bau in der Art nachgewiesen erscheint, wie er bei

1) Vgl. Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung, Taf. I Fig. 1 S. 21 ff.

2) Näheres darüber: Archiv f. mikr. Anat. 1879, Bd. 16 S. 346 und Zellsubstanz etc. 1882, S. 22.

den Bindegewebszellen sich ausspricht; dass ich also Grund habe, ihn nicht ohne Weiteres allgemein als sicher anzunehmen.

Aber ich möchte auch betonen, dass ich die Möglichkeit eines solchen Wabenbaues bei sehr vielen Thierzellenarten durchaus nicht leugne, wie ich dies ja schon früher ausgesprochen habe.[1]) Es kann in der Substanz, die ich Interfilarmasse nannte, eine weitgehende Vacuolisirung geben; es ergibt sich in dieser Möglichkeit eine sehr erfreuliche Brücke, die zwischen den Anschauungen Bütschli's und vieler Zoologen und Botaniker, und denjenigen geschlagen werden kann, zu denen ich mit vielen anderen Thierbiologen gelangt bin. Es ist auch vollkommen denkbar, dass die Formung von faserigen Gebilden in der Masse zwischen diesen Vacuolen, Gebilden, welche wir in so vielen Zellenarten finden, sehr ungleich verbreitet ist und bei Protozoen und Pflanzenzellen eine viel geringere Rolle spielt als meistens bei Metazoenzellen. Dass sie auch bei Protozoen und Pflanzen nicht ganz fehlt, dafür können unter Anderem die von Bergh, Mikosch, und Strasburger[2]) mitgetheilten neueren Befunde zum Zeugniss dienen. In welcher Ausdehnung sie hier vorkommt, darüber kann ich mir nach eigener Kenntniss noch kein Urtheil getrauen. Wenn es sich feststellen lässt, dass diese Ausdehnung gering ist, dass bei den meisten Protisten- und Pflanzenzellen der lebendige Leib nur aus einer, von flüssigkeitshaltigen Vacuolen durchsetzten Substanz besteht, ohne fibrillär geformte Gebilde, dann würde es klar sein, dass diese Masse — nebst dem Kern und der Sphäre — das Wesentliche und Lebendige an der Zelle ist, und dass der Name Interfilarmasse, den ich bis jetzt dafür gebraucht habe, nicht darauf passt, da sie ja vorhanden bleibt, auch wo es keine Fibrillen gibt. In solchem Falle würde ich diesen Namen gerne aufgeben und hätte nichts einzuwenden, wenn man sie, wie es Unna thun will, als Protoplasma bezeichnet.

---

1) Ergebnisse der Anat. u. Entwicklungsgesch., an den hier im Anfang citirten Stellen.

2) Siehe Ergebnisse der Anat. u. Entwicklungsgesch. 1896, S. 261.

Auf der anderen Seite aber möchte ich, wo fibrilläre Bildungen [1]) darin ausgeprägt sind — und das muss ich einstweilen jedenfalls für die thierische Zelle als Regel ansehen — auch diesen ihre Lebenswichtigkeit gewahrt wissen; denn etwas, das in einer bestimmten Zellenart stets typisch auftritt, muss auch ohne Zweifel lebenswichtig sein. Und den Versuch, solche Fädenbildungen als Kantenbilder von Wabenwänden, oder als durch Platzen von Waben entstanden ansehen zu wollen, muss ich jedenfalls, wie schon früher [2]), als nicht berechtigt bezeichnen, wie dies ja auch Unna gethan hat. [3]) Die Fibrillen der Säugethierepithelzellen, der Nervenzellen und Nervenfasern, der Muskelfasern, zahlreicher Drüsenzellen, der Leucocyten, der Samenzellen, lassen sich auf solche Weise nicht hinwegdeuten; es sind rund abgegrenzte Fäden, isolirt färbbar, mit der Zwischenmasse — wie es Unna völlig richtig ausdrückt — »nicht identisch, sondern in sie eingeschlossen«. Ich möchte mit Bezug hierauf noch einige Beispiele geben.

In Fig. 15 ist eine Spermatidenzelle von Salamandra, nach Behandlung mit Osmiumgemisch und Färbung mit Eisenhämatoxylin, gezeichnet. Man sieht vor dem Kern die Centralkörper und daneben die blassgraue, aus der Sphäre hervorgegangene Masse. Die Zellsubstanz ist, mit Apochrom. 2 mm 1,40 betrachtet, von einem diffus vertheilten, feinen, gefärbten, verästelten Faserwerk durchzogen, das zahlreiche Körnchen trägt. Dies sind ganz sicher keine Kantenbilder von Wabenwänden, man kann überall die optischen Querschnitte von runden, ungefähr gleichdicken Fäserchen feststellen. So sehen alle derartigen Zellen aus. Die Annahme, dass dieses ganze Fadenwerk etwa ein Artefact der Reagentien, ein Niederschlagsproduct sein sollte, lässt sich desshalb nicht machen, weil in einem kurz vorhergegangenen Entwicklungszustand eine, von den Centrosomen

1) Ich sehe davon ab, dass solche vielfach, und vielleicht überhaupt, aus aneinandergereihten Körnchen bestehen können, wodurch ihrer fädigen Form ja kein Eintrag geschieht.

2) An den citirten Stellen in den Ergebnissen der Anat. u. Entwicklungsgeschichte.

3) a. a. O. S. 17.

ausgehende Strahlung, in vollkommener Continuität mit dem Fadenwerk, sichtbar ist. Diese Strahlung ist jedenfalls kein Kunstproduct, also fehlt doch auch ein Anhalt, das Fadenwerk für ein solches zu nehmen.

Fig. 16 zeigt einen feinen Abschnitt einer Leberzelle von Rana temporaria (Winter). Die Behandlung war die von Bütschli in seinem Hauptwerk angegebene: Pikrinschwefelosmiumsäure, Eisenhämatoxilin, Paraffineinbettung; die Färbung ist äusserst intensiv. Der Kern ist nicht mit in den Schnitt gefallen. Man sieht Portionen von dichter, körnchenhaltiger Masse in der Peripherie und theilweise im Inneren der Zelle, und dazwischen sehr locker vertheilte Stränge von Fadenform ausgespannt. Von der wabigen Structur, die in Bütschli's Werk aus Leberzellen gezeichnet ist, lässt sich nichts erkennen.

Fig. 17 gibt einen Theil einer mittelreifen Eizelle aus dem Kaninchenovarium nach Osmiumhärtung, dünner Celloidinschnitt. Die äusserste Zellperipherie dicht unter der Membran (*s*) ist so dicht von Dotterkörnchen durchsetzt, dass vor ihnen nichts darin zu erkennen ist; mehr in der Tiefe zeigt sich eine anscheinend ganz homogene Substanz, und darin in ungefähr gleichen Abständen verlaufend wellige Fadenzüge, mit Körnchen besetzt.

In allen diesen Beispielen sieht man also Fadenwerke, nichts von Vacuolen, von Waben. Dennoch gebe ich völlig zu, dass letztere neben ersteren vorhanden, und vielleicht durch anderweite Behandlung zu demonstriren sein können. In der Masse zwischen den Fäden bleibt in jedem dieser Fälle noch Raum genug für sie übrig. Aber diese Fäden lassen sich nicht auf den optischen Ausdruck eines Wabenbaues zurückführen; sie sind selbständige, besondere, abgegrenzte Gebilde.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel V.

Alle Abbildungen mit Apochromat 2 mm 1,40, und meistens Oc. 8 gezeichnet.

Die blaue oder violette Tinction ist überall grau bis schwarz gegeben.

Fig. 1. Bindegewebszelle aus einem Unna'schen Präparat vom Granulationsgewebe der menschlichen Haut. Im Zellenleib Vacuolen und stärker gefärbte Faserstreifen. Unna'sche Methode (s. Text).

» 2. Bindegewebszelle im Kiemenblatt der Larve von Salamandra maculosa, Chromosmiumessigsäure, ungefärbt. Streifung des Zellkörpers. Die Punkte an den Ausläufern: optische Querschnitte von Fibrillen. Mit Oc. 6.

» 3. Zelle aus der Schwanzflosse, Celloidin, Unna'sche Methode. Vacuolen und Fibrillenstreifen. Kern schwarz, seine Structur nicht sichtbar.

» 4. Theile von Zellen ebendaher, ebenso behandelt.

» 5 u. 6. Theile von Zellen aus dem Kiemenblatt, Chromosmiumessigsäure, durchgefärbt in Haematëin, Paraffin, Schnitt (6a: Paraffinschnitt mit Eisenhaematëinbehandlung). Es sind so viel Vacuolen gezeichnet, als sichtbar waren.

» 7. Theil einer Zelle, von spongiösem Habitus, aus der Schwanzflosse, Unna'sche Methode.

» 8. »Korbzelle« aus einem Unna'schen Präparat vom menschlichen Granulationsgewebe. Durch Vacuolisirung stark aufgequollen. Zwischen den Vacuolen dunkle Strichelchen und Pünktchen, gefärbt.

» 9. Leucocyt aus dem Bindegewebe der Schwanzflosse der Salamanderlarve, Unna'sche Methode. Die Zellsubstanz erscheint gleichmässig graublau gefärbt (im Druck versehentlich fein scheckig gegeben).

» 10. Ebensolcher; im linken Theil der Zelle eine Anzahl Vacuolen, so viele gezeichnet, als erkennbar sind.

» 11. Leucocyt der Salamanderlarve, Bauchfell, Chromosmiumessigsäure, Safranin-Gentiana-Orange. Im Zellkörper, ausser der von den Centrosomen ausgehenden Strahlung, Fädenwerk sichtbar.

Fig. 12. Epithelzelle des Kiemenblatts der Larve, Sublimat, Hämatoxylindurchfärbung, feiner Mikrotom-Querschnitt. Cuticularsaum. Unter der Zelle die Intercellularlücken und -Brücken zwischen oberflächlicher und tiefer Epithelschicht.

» 13. Flächenbild dieser Intercellularbrücken, nach einem lebend abgeschnittenen Kiemenblatt.

» 14. Flächenbild des Cuticularsaums dieser Zellen nach dem lebenden Object; 14 a: stärker vergrössert dargestellt. Zeigt in Combination mit 14 und 12, dass hier keine Alveolarschicht, sondern eine Cuticula vorliegt.

» 15. Spermatide von Salamandra. Fadenwerk in der Zelle.

» 16. Feiner Schnitt einer Leberzelle von Rana, Bütschli'sche Eisenfärbung. Fadenwerk.

» 17. Peripherer Theil einer mittelreifen Eizelle aus dem Kaninchenovarium. Osmium. Körniges Fadenwerk.

On a probable Glycolytic Ferment in Muscle on raw meat and the treatement of diabetes.

By

T. Lauder Brunton, M. D., F. R. S.

During the time that I was working with Professor KÜHNE in Amsterdam, in the Winter Session of 1868—69, he desired me to examine a specimen of urine for inosite. He wanted me to do this both on account of the practice it would give me in testing for the substances, and on account of the interest of the case, for in this patient inosituria alternated with glycosuria.

My interest in the subject of glycosuria and diabetes was thus aroused, and at the same time Professor KÜHNE directed my attention in a very special manner to the action of ferments. More especially he laid stress in his Lectures upon the presence of ferments in the body, not in a free condition, but in that of ferment-yielding substances. He mentioned that Corvisart in his observations on the pancreas had met with great difficulties in obtaining a gland which would digest proteids. Very large numbers of those which were got in the market proved to be inactive, and it was only after long inquiry that Corvisart discovered the cause of their inactivity, and ascertained that only the pancreas of an animal which hat been killed during digestion was capable of digesting proteids. In his Lectures in 1868—69 Professor KÜHNE mentioned that the inactive pancreas can be rendered active by treating it with dilute hydrochloric acid,

which apparently split up the ferment-giving substances and formed a free ferment.

These experiments led me to consider that probably a similar ferment-yielding substance might exist in the muscles, which being split up during muscular exertion might transform any glycogen present there into sugar. At the same time it seemed possible that another similar substance might exist in the muscles which would yield a ferment causing the further transformation of sugar into lactic acid.

In the succeeding Winter, 1869—70, I was working under Professor Ludwig at Leipzig, and at that time he and his pupil Genersich were engaged in ascertaining the changes undergone by various organic substances when mixed with the blood and caused to circulate artificially through the muscles. Their experiments as well as those of Ludwig and Schermetjewski showed that glucose did not undergo combustion in the blood as such, but that lactic acid and other organic acids, when combined with soda underwent combustion readily. Now Bernard had discovered that as sugar disappears from the blood its place is taken by lactic acid, and that dead muscles not only become acid at the expense of the sugar and glycogen they contain, but cause the formation of acid in a solution of grape sugar to which they are added. It seemed therefore probable that sugar in the living body was converted into lactic acid before undergoing combustion by means of a ferment, and while engaged in writing the Section on Digestion and Secretion in Sanderson's Handbook for the Physiological Laboratory I made many attempts to isolate a ferment from muscle. I succeeded in obtaining from muscles finely chopped up and treated with glycerine, a glycerine solution, which had a slight power of producing acid when added to a solution of glucose, but I was quite unable to isolate any distinct ferment. It seemed probable, however, that the glycosuria in many cases of diabetes might depend upon the non-conversion of glucose into lactic acid, and it occurred to me that possibly, either by giving raw meat or a glycerine extract of it, I might be able to cure the disease. In a paper published in the British

Medical Journal of Feb. 21st, 1874, I mentioned the result of this treatment in some cases in which I tried it at St. Bartholomew's Hospital. In none of them was a cure effected, but in some of them there was temporary benefit. These cases were, I believe, the first in which portions of a solid organ were administered for the purpose of supplying a ferment which would alter tissue change. Before that time ferments obtained from the digestive canal had been used in medicine.

Since then, the administration of portions of various organs, especially the thyroid has come very much into vogue.

Encouraged by the success which attends this method of treatment by thyroid or other glands I have again been trying raw meat in diabetes. The results which I have obtained are much the same as before. I find distinct amelioration of the symptoms, but I cannot say that I have yet succeeded in curing a case. Of this method, it is interesting to note, that though our knowledge of ferments has increased considerably since Professor Kühne lectured on them in 68—69, our knowledge of the ferments in muscles remains precisely as it was when I made experiments on them in 1873.

In Neumeister's Lehrbuch der Physiologischen Chemie 2. Theil p. 7 he says. »Endlich lässt sich aus den Eingangs mitgetheilten, scheinbar spontanen Veränderungen des Kühneschen Muskelplasmas die Gegenwart eines Milchsäure bildenden, sowie eines Myosinogen zersetzenden oder Myosin bildenden Enzyms annehmen. Aber der exacte Beweis für die Existenz dieser Fermente ist vorläufig noch zu liefern.«

Note on Coagulation of the Nuclei of Blood Corpuscles.

By

T. Lauder Brunton, M. D., F. R. S.

As engagements unfortunately, prevent my undertaking an original investigation at present, I have thought that it might not be out of place to send a short note relating to some experiments made in Professor KÜHNE's laboratory in 1869.

On March 9th. fresh chicken's blood was obtained by cutting off the head of the chicken and allowing it to bleed into a porcelain vessel. The blood was then mixed wich three per cent. of NaCl and allowed to stand in a large, flat porcelain tray, such as is used for photographic purposes, until the red corpuscles had sunk te the bottom. The supernatent fluid was then poured off, the corpuscles mixed with a new quantity of saline solution and the process repeated until the liquid which passed away was perfectly colourless. They were then washed with distilled water until the washings were colourless. During this process, the weather was very cold, and the temperature of the fluid was 6° C. On March 12th. the nuclei were suspended in water, forming a white, milky fluid. To 40 ccm of this in a beaker one drop of a solution of caustic potash was added, and at once the whole of the liquid became converted into a clear, transparent, gelatinous mass, closely resembling in appearance the coagulum which is formed by the coagulation of plasma. The appearance was most remarkable and

striking and I tried again and again to repeat the experiment. I was unable, however, to obtain coagulation of the same complete character, as on this occasion the coagulum was so firm that the beaker could almost be turned upside down without disturbing it. In other experiments I could obtain partial coagulation, but, instead of forming a gelatinous mass, very slightly adhesive as on the one occasion, it was nearly always thinner, sticky and tenacious.

I noted the result of this experiment in a paper »On the Chemical Composition of Nucleo Blood Corpuscles« in The Journal of Anatomy and Physiology for November 1869, but so far as I know, it has never been noticed by any one working on this subject.

In view of the recent experiments on red corpuscles, and others on the relationship of lime salts and of nucleine to coagulation, this observation acquires a fresh interest. A small amount of lime in blood allows of its coagulation, a larger amount produces coagulation still more rapid and firm, but, above a certain point, the addition of lime lessens the rapidity of the coagulation and the firmness of the coagulum. In repeating my experiments with nuclei, I found that very small quantities of potash seemed to have little effect, but that larger ones produced thickening, but converted the milky-looking fluid, consisting of nuclei suspended in water, into a thick, tenacious fluid; but only on the one occasion did I get what may be looked upon as complete coagulation.

Contribution à l'étude des phénomènes polaires des muscles.

Par le

Dr. E. Lahousse,

Professeur à l'université de Gand.

I.

En 1887, SCHILLBACH[1]) expérimentant sur les muscles intestinaux du lapin, constata, en contradiction avec la loi polaire de PFLÜGER pour les muscles striés et les nerfs, qu'à la fermeture du courant constant, l'anode déterminait, à l'instar du cathode, une contraction idio-musculaire, avec cette seule différence que la contraction cathodique restait localisée à l'indroit d'application de l'électrode négative, tandis que la contraction anodique ne tardait pas, après quelques secondes, à se transformer en des contractions péristaltiques très intenses.

En 1889, BIEDERMANN et SIMCHOWITZ[2]) conclurent de leurs expériences sur divers mammifères, les pigeons et les grenouilles, que les muscles longitudinaux et les muscles circulaires de l'intestin des vertébrés, malgré l'identité de leurs caratères morphologiques, se comportent tout différemment vis-à-vis du courant constant: au moment de la fermeture du courant, les fibres longitudinales sont excitées, en conformité avec la loi polaire de PFLÜGER, à l'endroit où le courant sorte de la substance

1) Schillbach, Virchow's Archiv Bd. 109, 1887.

2) Biedermann und Simchowitz, Pflüger's Archiv Bd. 45, 1889.

contractile, c'est-à-dire au cathode (contraction cathodique de fermeture), tandis que les fibres circulaires sont excitées, en contradiction avec cette loi, à l'endroit où le courant pénètre, c'est-à-dire à l'anode (contraction anodique de fermeture); au moment de l'ouverture du courant, les fibres circulaires seules sont excitées, contrairement aussi à ce qui arrive pour les muscles striés, à l'endroit de sortie du courant (contraction cathodique d'ouverture).

Vers la même époque, Jofé[1]) constata également la con striction annulaire de l'intestin, de l'estomac et de l'uterus, au niveau du pôle positif, pendant toute la durée du courant constant. Cet auteur émit même l'opinion que les muscles striés et les nerfs entrent en excitation, au moment de la fermeture du courant constant, aussi bien et quelquefois même plus fortement à l'anode qu'au cathode.

En 1890, Fürst[1]), recherchant, sous la direction de Biedermann, l'influence du courant polarisant sur la musculature cutanée du ver de terre et de la sangsue, aboutit aux résultats suivants:

1° L'excitation électrique de l'enveloppe musculo-cutanée du ver de terre et de la sangsue, agit de la même façon sur les muscles longitudinaux et sur les muscles circulaires, contrairement à ce qui arrive, d'après les recherches de Biedermann et Simchowitz. pour les muscles antagonistes de l'intestin des vertébrés.

2° À l'endroit d'arrivée du courant, il n'y a pas d'excitation, mais, au contraire, dans certaines circonstances, le *tonus* préexistant y est supprimé, tandis que tout autour se manifeste un certain degre de contraction.

3° A l'endroit de sortie du courant, il se produit toujours une bosselure limitée, aussi bien sur les muscles longitudinaux que sur les muscles circulaires (contraction permanente de fermeture).

4° L'excitation locale ne se propage pas au loin, sous forme d'une onde contractile.

---

1) Hillel Jofé, Recherches physiologiques sur l'action polaire des courants électriques. Thèse inaugurale. Genève 1889.)

2) Fürst, Pflüger's Archiv Bd. 46, 1890.

A la suite du travail de FÜRST, BIEDERMANN[1]) reprit ses recherches sur la musculature intestinale des vertébrés et fit des expériences sur l'enveloppe musculo-cutanée de deux espèces d'annélides marins: *l'Arenicola piscatorum* et le *terebella Meckelii*, ainsi que sur les muscles retracteurs et transversaux de *l'Holothuria Poli* et sur les muscles de l'appareil masticateur de *l'Echinus esculuretus*; il expérimenta[2]) en outre sur l'entère du lapin et du cobaye, mais dans d'autres conditions que celles dont s'était servi auparavant ENGELMANN[3]).

Ces différents travaux amenèrent BIEDERMANN à modifier complètement l'opinion qu'il avait émise antérieurement, concernant l'action polaire du courant électrique sur les muscles lisses. Voici comment dans son ouvrage sur l'électrophysiologie il s'exprime »Il est un fait important et capital qui résulte avant tout des expériences faites sur divers organes à fibres musculaires lisses. En harmonie avec la loi polaire d'excitation à laquelle sont soumis les muscles striés, on remarque que l'excitation de fermeture a lieu sans exception au cathode physiologique, c'est-à-dire à l'endroit où le courant quitte la substance contractile, sans que d'ordinaire elle se propage au loin. A l'anode physiologique, il ne se produit jamais d'excitation, au moment de la fermeture du courant, mais bien au contraire la suppression locale de l'état tonique préexistant, d'où résulte le relâchement plus ou moins manifeste du tissu musculaire. Dans certaines circonstances, l'ouverture du courant est suivie d'une contraction anodique tout-à-fait semblable pour les caractères et pour l'étendue à la contraction cathodique de fermeture. Mais après la fermeture du courant, on voit apparaître des deux côtés de la région anodique une bosselure qui souvent s'étend très loin, contrairement à la bosselure cathodique, qui est presque toujours assez nettement limitée. Ces contractions anodiques de tout autre caractère que la contraction cathodique apparaissent dans certains cas (intestin, enveloppe musculo-cutanée des vers urétère), comme si l'excitation

1) Biedermann, Pflüger's Archiv Bd. 46, 1890.
2) Biedermann, Elektrophysiologie 1895.
3) Engelmann, Pflüger's Archiv Bd. 3, 1880.

de fermeture provenait complètement ou presque complètement de l'anode, opinion qui a été en réalité émise pour l'intestin par Jofé.«

À la suite de ses expériences, en 1891, sur la musculature intestinale du lapin, du cobaye et du chat, LÜDERITZ[1]) confirma la manière de voir de BIEDERMANN, concernant l'action relâchante de l'anode, avec excitation dans le voisinage de celui-ci.

En 1896, v. UEXKÜLL[2]) rechercha l'action polaire des courants électriques sur les muscles retracteurs de *Sipunculus nudus* et admettant avec raison l'existance d'un *tonus* normal pour les muscles lisses il modifia comme suit la loi polaire de BIEDERMANN: »Disparition du tonus à l'anode et augmentation du tonus au cathode, pendant la fermeture du courant: augmentation du *tonus* à l'anode, quand le courant est interrompu.

II.

Pendant notre récent sejour à la station Zoologique de Naples, nous avons eu l'occasion d'étudier l'action polaire des courants constants sur les muscles lisses et les muscles cardiaques d'un grand nombre d'animaux marins.

Le courant constant était fourni par quinze piles DANIELL, gradué par le rhéocorde composé de DUBOIS-REYMOND, dirigé à l'aide du gyrotrope de POHL, et amené aux muscles par les électrodes inpolarisables de v. FLEISCHL.

Nous avons en recours tantôt à l'excitation bipolaire, tantôt, et le plus souvent à l'excitation unipolaire.

Tantôt les muscles étaient laissés in situ, tantôt ils étaient soigneusement détachés et isolés tout-à-fait des tissus ambiants.

III.

Hâtons-nous de dire que toutes nos expériences, sans aucune exception, ont confirmé l'exactitude de la loi polaire, établie par BIEDERMANN pour les muscles lisses. En effet, excités par les courants constants, les muscles lisses et les muscles cardiaques

1) Lüderitz, Pflüger's Archiv Bd. 48, 1891.
2) v. Uexküll, Zeitschr. f. Biol. Bd. 32, 1896.

se contractent au cathode et se relâchent à l'anode; la contraction cathodique et le relâchement anodique sont toujours circonscrits à l'endroit d'application des électrodes.

Mais nos recherches ont en outre révélé quelques particularités nouvelles que nous croyons assez intéressantes pour être publiées.

A. Muscles rétracteurs de Cucumaria Plancii.

Les muscles rétracteurs de *Cucumaria Plancii* peuvent quelquefois être obtenus à l'état de relâchement aussi complet que possible, c'est-à-dire dépourvus de *tonus* anormal, à condition qui on les laisse, après les avoir soigneusement préparés, submergés pendant quelque temps dans l'eau saline.

Lorsqu'on excite ces muscles, soit par la méthode unipolaire, soit par la méthode bipolaire, on observe après la fermeture et pendant toute la durée du courant constant, une bosselure circonscrite, du côté du cathode, et, au contraire, un enfoncement bordé de deux bosselures secondaires, du côté de l'anode. Ces phénomènes sont d'autant plus prononcés que le courant polarisant est plus intense; mais il est inutile de s'en occuper davantage, car ils ne semblent pas différer de ceux que Biedermann a observés sur les muscles rétracteurs *d'Holothuria Poli.* Conteutons nous de relever quelques faits nouveaux:

1° Lorsque l'excitation bipolaire porte sur des muscles détachés et isolés du tissus ambiants, il ne se produit, à côté de la région anodique relâchée, qu'une seule bosselure, située dans la région intrapolaire. La bosselure extrapolaire n'existe que dans le cas où le courant est très entense; mais elle est toujours plus petite que la bosselure intrapolaire.

Ce même fait a été observé par v. Uexküll sur les muscles rétracteurs de *Sipunculus nudus.*

2° Le raccourcissement musculaire succède aussi bien à l'excitation anodique qu'à l'excitation cathodique, comme l'ont observé également Biedermann et v. Uexküll. Mais nous avons constaté en outre que le raccourcissement cathodique est plus prononcé et se produit plus rapidement que le racourcissement anodique.

On peut s'en convaincre le plus facilement en excitant à la fois deux rétracteurs antagonistes *in situ*: la masse buccale dévie toujours du côté de l'électrode négative. Voilà aussi pourquoi, lorsque la masse buccale a dévié sour l'influence du raccourcissement anodique (excitation unipolaire), l'application brusque de l'électrode négative, par renversement du gyrotrope, fait encore augmenter la déviation, tandisque le raccourcissement cathodique n'augmente pas du tout, souvent même diminue, quand l'électrode positive est brusquement substituée à l'électrode négative.

3° Nous avons constaté souvent, quand le courant électrique est intente et employé d'après la méthode bipolaire, une bosselure située dans la région intrapolaire, et entièrement distincte de la bosselure cathodique et de la bosselure anodique intrapolaire.

4° Lorsqu'on augmente graduellement, à partir de 0, l'intensité du courant, on obtient plus vite la contraction cathodique que le relâchement anodique.

B. Muscles rétracteurs de stichopus regalis.

Les muscles rétracteurs de *stichopus regalis* constituent un excellent objet d'étude, car on les obtient facilement exempts de *tonus* anormal, et ils sont d'un bleu pâle, à l'état de repos, et blancs, un contraire, quand ils se contractent.

a) Excitation unipolaire.

1° Le cathode agit avec plus d'énergie que l'anode.

2° Le courant minimum suffisant est plus faible pour l'action cathodique que pour l'action anodique.

3° À côté de la bosselure cathodique, à droite et à gauche, la substance contractée se relâche, devient plus claire et s'enfonce en forme de rainure. Au delà de cette rainures apparait une petite bosselure blanche. Mais ces rainures et ces petites bosselures secondaires finissent par disparaître, lorsque le courant reste longtemps fermé, et il ne reste plus alors que la bosselure cathodique unique, limitée à l'endroit d'application de l'électrode négative.

4° Le relâchement anodique n'atteint pas immédiatement son apogée, mais augmente progressivement, de sorte que le muscle est le plus raccourci immédiatement après la fermeture du courant.

b) Excitation bipolaire.

1° Dans la région intrapolaire, on voit une ou quelquefois même deux bosselures, nettement distinctes de la bosselure cathodique et de la bosselure anodique secondaire intrapolaire.

2° Entre la bosselure cathodique et la ou les bosselures intrapolaires, la substance contractile est amincie et plus claire.

3° Lorsque les muscles sont isolés des tissus ambiants et fixés en l'air au moyen de deux epingles, la bosselure anodique extrapolaire manque complètement ou presque complètement.

4° Avec un courant très intense, la région intrapolaire tout entière est fortement plissée.

C. Partie supérieure du tube digestif de Halla parthenopeia.

a) Excitation unipolaire.

A l'anode, deux bosselures très grandes avoisinent la région relâchée: il en résulte un fort raccourcissement de l'organe musculeux. Mais après quelque temps ce raccourcissement diminue progressivement. Cependant il s'en faut que l'effacement des bosselures devienne complet; aussi les muscles restent toujours un peu raccourcis.

Le racourcissement anodique, au début du courant, est plus prononcé que le racourcissement cathodique, l'intensité du courant étant la même. Nous avons vu précédemment que c'est le contraire pour les muscles rétracteurs de *Cucumaria Plancii* et de *Stichopus regalis*. D'ailleurs on peut voir manifestement à l'œil nu que chacune des bosselures anodiques secondaires est plus volumineuse que la bosselure cathodique unique. Il n'est donc pas étonnant que le raccourcissement cathodique augmente assez considérablement après qu'on a renversé brusquement le gyrotrope, tandisque le raccourcissement anodique, au contraire diminue par le changement de direction du courant.

b) Excitation bipolaire.

Avec l'excitation bipolaire, du côté de l'anode, on voit aussi l'enfoncement augmenter progressivement, après quelque temps, en profondeur et en étendue, pendant que la bosselure secondaire intrapolaire, diminue parallèlement.

En outre, quand le courant est intense, la région intrapolaire est fortement plissée.

D. Muscles masticateurs de Sphærechinus granularis.

Sur les muscles masticateurs de ce magnifique oursin, nous avons constaté les mêmes particularités que celles que Biedermann a décrites pour les muscles masticateurs *d'Echinus esculentus.* Mais nous avons observé en outre que, pendant l'excitation anodique, le muscle s'élargit considérablement sur toute sa longueur, beaucoup plus que pendant l'excitation cathodique.

E. Siphon de Tellina planata.

Nous avons réussi quelquefois à obtenir, dans un état de relâchement aussi complet que possible, les plus mince des siphons de *Tellina planata.* Ce siphon est alors très allongé.

a) Excitation unipolaire.

1° L'enfoncement anodique de fermeture est bordé de chaque côté d'une bosselure moins épaisse, mais plus large que la bosselure cathodique.

2° Le racourcissement cathodique est plus prononcé que le raccourcissement anodique.

3° L'enfoncement anodique augmente avec la durée du courant, sans que pour cela le raccourcissement du siphon diminue, contrairement à ce qui a lieu pour le tube intestinal de *Halla parthenopeia,* car les bosselures secondaires, au lieu de diminuer, augmentent legèrement.

b) Excitation bipolaire.

Le raccourcissement musculaire consécutif à l'excitation anodique, malgré le relâchement au niveau de l'électrode, constitue la meilleure preuve que les bosselures anodiques secondaires

ne résultent pas de l'accumulation de substance contractile relâchée, mais dépendent de contractures locales. Cette origine active est rendue tout aussi évidente quand on excite bipolairement le plus mince des siphons de *Tellina planata:* on voit, en effet, à l'œil nu, la substance contractile de la région intrapolaire se rapprocher vivement de la région anodique.

F. Bras de Comatula mediterranea.

Quand on fait traverser les bras de *Comatula mediterranea* soit par un courant unipolaire soit par un courant bipolaire, le cathode détermine une convexité dirigée du côté de l'électrode, tandisque l'anode détermine une concavité.

Lorsque le courant est assez intense, les bras cassent au point d'application des électrodes, surtout de l'électrode positive. (Autotomie de Fredericq).

G. Pied de Tellina planata, Pectunculus glycimeris, cardium aculeatum, Tellina nitida, Cytherea chione etc.

Nous ne connaissons pas un organe musculaire qui puisse démontrer d'une façon plus évidente la loi polaire de Biedermann que le pied de ces divers mollusques qu'on désigne vulgairement à Naples du nom de *frutti di mare.*

a) Excitation unipolaire.

Le cathode appliqué sur l'une des faces du pied détermine une bosselure, au niveau de son application, et autour de cette bosselure une rainure des plus manifestes. En outre, les bords du pied se retournent du côté de la face opposée.

L'anode, au contraire, détermine un enfoncement et autour de cet enfoncement un bord très saillant. En outre, les bords se relèvent du côté de l'électrode positive.

L'expérience est surtout démonstrative quand on promène lentement les électrodes d'un bout à l'autre de la surface: la bosselure ou l'enfoncement accompagne l'électrode négative ou positive

Chez les *Tellinidae* qui possèdent un pied triangulaire, la pointe de celui-ci se relève du côté de l'électrode positive et s'éloigne de l'électrode négative.

Sur le pied de *Tellina nitida*, nous avons observé souvent qu'au moment de l'application du cathode, le pied se raccourcit d'abord, puis s'allonge un peu immédiatement après, parce que le sillon de relâchement qui contourne la bosselure ne se produit qu'après que celle-ci est déjà presque complètement formée. Réciproquement, après l'application de l'anode, il y a d'abord allongement puis immédiatement après raccourcissement, parce que le relâchement commence à seproduire avant les bosselures.

À l'ouverture du courant, on observe quelquefois, dans la région cathodique, quand le courant a été assez fort et a duré longtemps, un enfoncement passager succède à la bosselure, même avec relèvement des bords et de la pointe. Mais nous n'avons jamais vu, à l'ouverture du courant, une bosselure se substituer au relâchement anodique.

b) Excitation bipolaire.

1° Lorsque le pied est assez grand pour permettre l'application des deux électrodes à la fois, on obtient les mêmes phénomènes qu'avec l'excitation unipolaire.

2° Lorsqu'on applique l'anode sur l'une des faces et le cathode sur l'autre, le pied se renverse, presqu'en forme de godet, autour de l'électrode positive.

H. Cœur de Cardium aculeatum, Pecten Jacobi, Mactra helvacea, Pectunculus glycimeris, Venus gallena, Eledone moschata et autres mollusques.

A l'aide de la méthode unipolaire, nous avons excité le cœur in *situ*, tantôt pendant qu'il battait normalement, tantôt immédiatement après qu'il eût cessé ses battements spontanés.

a) Cœur battant normalement.

Avec un courant d'intensité moyenne, l'excitation cathodique détermine l'arrêt complet du coeur, pendant tout le temps que le courant reste fermé. À l'ouverture du courant, le cœur reprend immédiatement ses battements; ceux-ci au début sont d'ordinaire plus énergiques et plus accélerés qu'à l'état normal.

A l'aide de la loupe ou même à l'œil nu, on observe au point d'application de l'électrode négative une bosselure limitée dont les dimensions varient d'après l'intensité du courant; autour de la bosselure, le cœur est relâché. Sur le cœur *d'Eledone moschata* on reconnâit très facilement la bosselure cathodique, quelque petite qu'elle soit, à son aspect blanc laiteux, tandis-que la partie relâchée est rougeâtre.

Sous l'influence de l'excitation anodique, au contraire, les battements sont considérablement accélérés, et même au début ils sont plus énergiques. A l'ouverture du courant, le cœur s'arrête pendant quelques secondes (pause compensatrice) et reprend ensuite son rythme normal.

Avec la loupe ou même à l'œil nu, surtout chez *l'Eledone moschata*, on voit distinctement l'enfoncement et le relâchement, au niveau de l'électrode positive.

Au moment de la fermeture du courant, le cœur tout entier se porte du côté de l'électrode, quand celle-ci est négative, et, au contraire, s'éloigne de l'électrode, quand celle-ci est positive. Au moment de l'ouverture, le cœur reprend immédiatement sa position normale.

Il arrive quelquefois que le cœur ne suspend pas immédiatement ses battements, après l'application du cathode, mais exécute encore une contraction. Cela se remarque surtout quand le courant se ferme pendant l'intervalle qui sépare les systoles; si, au contraire, la fermeture coïncide avec la systole même, alors le repos, la systole étant achevée, s'établit d'emblée.

Avec un courant très faible, l'excitation cathodique ne produit pas l'arrêt complet du cœur, mais un simple ralentissement. Quant à l'accélération qui accompagne l'excitation anodique, elle est en raison directe de l'intensité du courant.

L'expérience de l'arrêt et de l'accélération du cœur sous l'influence de l'excitation cathodique et de l'excitation anodique est surtout démonstrative, quand on deux animaux places dans le même circuit et qu'on applique l'électrode négative sur le cœur de l'un et l'électrode positive sur le cœur de l'autre. Dès que le courant est fermé, le cœur cathodique suspend ses battements, tandisque

le cœur anodique se met à battre plus vite; si l'on renverse le courant, à l'instant même, le cœur arrêté reprend vivement ses battements, tandisque le cœur accéléré s'arrête brusquement.

b) Cœur ne battant plus spontanément.

Sur le cœur qui vient de suspendre ses battements spontanés mais dont l'excitabilité vis-à-vis des excitants hétérogènes est encore conservée, le cathode est sans effet, à la fermeture du courant, tandisque, à l'ouverture, il produit une ou même plusieurs pulsations, d'après l'intensité du courant et la vitalité du cœur. L'anode, au contraire, produit une ou plusieurs pulsations, après la fermeture du courant, mais, à l'ouverture, le cœur retombe en repos.

Les mêmes phénomènes s'observent aussi bien sur le cœur détaché que sur le cœur laissé en place.

IV.

Les bosselures situées à côté du relâchement anodique et la limitation de la bosselure cathodique sont dues, d'après Biedermann, à la formation de cathodes physiologiques secondaires et d'anodes physiologiques secondaires. Voici comment cet auteur s'exprime, à propos de ses recherches sur l'urétère:

»Il se produira toujours une bien plus grande expansion des courants électriques et par conséquent un plus grand nombre de cathodes secondaires, dans le voisinage de l'anode, et réciproquement un plus grand nombre d'anodes secondaires, dans le voisinage du cathode, dans les cas où l'urétère est laissé in *situ* ou repose sur un corps bon conducteur et volumineux. Et, alors, quand les autres conditions sont favorables, il en résultera, au moment de la fermeture du courant, à une foule d'endroits, dans le voisinage de l'anode (pas à l'anode même), de l'excitation (contraction) qui, ou bien se propage en forme d'onde (urétère), ou bien reste localisée à l'état de contraction permanente. Réciproquement, grâce au voisinage d'endroits anodiques secondaires, l'excitation de fermeture qui s'est produite au cathode sera dans l'impossibilité de se propager.«

A l'aide de l'hypothèse de Biedermann, nous pouvons facilement interpréter deux faits importants dont nous avons parlé précédemment: 1° le relèvement de la pointe et des bords du pied des mollusques, du côté de l'électrode positive et leur éloignement de l'électrode négative; 2° le ralentissement ou l'arrêt du cœur des mollusques sous l'influence de l'excitation cathodique et l'accélération sous l'influence de l'excitation anodique.

Les bords et la pointe du pied fuient le cathode et se rapprochent de l'anode parce que, autour de la région anodique en relâchement, les fibres musculaires se contractent, à cause des cathodes secondaires, et que, tout autour de la bosselure cathodique, les fibres perdent leur *tonus*, à cause des anodes secondaires.

Lorsque l'électrode négative est appliquée sur le cœur in *situ* ou reposant après ablation sur un corps bon conducteur et volumineux, le courant électrique pénètre dans le cœur par une grande surface: il s'y produit par conséquent une foule d'anodes physiologiques qui ont pour résultat de relâcher le cœur et de le rendre insensible à son stimulus normal. Réciproquement, lorsque le cœur est en contact avec l'électrode positive, de nombreux cathodes physiologiques se produisent sur la face par où le courant électrique sort avec une faible densité; ces cathodes disséminés mettent le cœur dans un état d'excitabilité exagérée.

En terminant nous tenons à remercier Monsieur le Professeur Schoenlein pour l'obligeance qu'il n'a cessé de nous temoigner pendant notre sejour au laboratoire de Physiologie de la Station Zoologique à Naples.

On the Absorption of the Extreme Violet and Ultra-Violet Rays of the Spectrum by Haemoglobin, its Compounds and Certain of its Derivatives.

By

Arthur Gamgee, M. D., F. R. S.,

Emeritus Professor of Physiology in the Owend College, Victoria University, Manchester, late Fullerian Professor of Physiology in the Royal Institution of Great Britain &c.

(With 8 Plates.)

In this paper I shall mainly confine my attention to the absorption by solutions of haemoglobin, its compounds and derivatives, of that region of the solar spectrum comprised between the lines *F* und *Q* of Fraunhofer (λ 486,1 — λ 328,6) [1]).

Historical Introduction.

In the year 1878 the late Professor J. L. Soret of Geneva in his first memoir [2]) on the absorption of the ultra-violet rays by various organic substances made the following statement concerning the absorption of the extreme violet rays of the solar spectrum by diluted blood and by diluted blood which had been treated with carbonic oxide:

» J'ai fait à la lumière solaire un petit nombre d'observations sur le spectre du sang oxygéné; je n'ai pas trouvé de bande d'absorption dans l'ultra-violet proprement dit; mais j'en ai

1) The early stages of this research were undertaken in conjunction with Monsieur Cesar Felix de Traczewski.

2) J. L. Soret, Recherches sur l'absorption des rayons ultra-violets par diverses substances. Archives des sciences physiques et naturelles (Geneve) tome 61 (1878) pp. 322—359.

observé une qui, à ma connaissance n'a pas encore été signalée dans le violet entre *G* et *h* (sic) plus près de cette dernière. Le sang était à un état de dilution tel que les deux bandes caractéristiques du spectre lumineux étaient nettement visibles. — La bande dans le violet se distingue très facilement avec l'oculaire fluorescent; elle est difficile à voir à l'oculaire ordinaire, à moins que l'on ne place un verre bleu devant la fente du spectroscope. Au delà on distingue les rayons ultra-violets; à ce degré de dilution, la lumière de l'étincelle est transmise jusqu'à 21[1]) environ. Il m'a paru que le traitement par l'oxyde de carbone modifie un peu la position de la bande dont je viens de parler ainsi que sa persistance quand on dilue le sang; mais jusqu'ici je n'en ai pas fait l'étude complète[2]).« The observations referred to were made by SORET with the aid of his fluorescent eye-piece[3]) adjusted to a spectroscope the lenses and prism of which were of quartz. In his fifth Memoir[4]) SORET described more definitely the absorption band in the extreme violet observed when light was passed through diluted blood and gave the results of photographic observations, though be did not publish copies of his photographs. »Dans mon premier Mémoire j'ai déjà signalé la bande d'absorption que l'on observe, dans le violet extrême, avec le sang dilué. J'ajoute que la photographie à la lumière solaire reproduit très bien cette bande qui si trouve dans une partie du spectre où l'action chimique de la lumière est énergique.

Avec le sang dilué au $^1/_{1000}$ (soit 1 ccm dans 1 litre), placé dans une auge de 10 mm d'épaisseur, cette bande est très distincte; elle occupe à peu près la moitié de l'intervalle compris entre *G* et *H*, son centre tombant sur *h*; l'ultra-violet est transmis. — Avec le sang au $^1/_{600}$, elle remplit tout l'espace compris entre *G* et *H*; la région au délà de *H* est assombrie. — Avec le sang

---

1) Reference is here made to the 21st cadmium line.

2) Op. cit. p. 347 and 348.

3) J. L. SORET, Spectroscope à oculaire fluorescent. Archives des sc. phys. et nat t. 49 (1874) p. 338 and t. 56 (1876) p. 319.

4) J. L. SORET, Recherches sur l'absorption des rayons ultra-violets par diverses substances (Cinquième Mémoire). Archives des sc. phys. et nat. t. 66 (Nov. 1883) p. 429—494.

au $^1/_{400}$, elle déborde du côté de *G* d'une part et surtout du côté de *H* d'autre part; tout le spectre ultra-violet est assombri. — Il y a du reste des différences notables suivant les échantillons. Quand le sang est traité à l'oxyde de carbone, la bande est legèrement rejetée du côté le moins refrangible, et l'ultraviolet est moins assombri qu'avec le sang oxyéné à dilution égale.[1]) Observing by the aid of his fluorescent spectroscopic eye-piece the spectrum of sparks passing between electrodes of cadmium, SORET found that diluted blood exhibited two additional absorption bands, one of which coinciding with cadmium 12 (λ 324,7), he considered probably due to haemoglobin, the other coinciding with cadmium 17 (λ 274,3) he assumed to be due to serum albumin, his observations having shown that all albuminous bodies are characterised by an absorption band in the position of the line of cadmium 17.

In 1890 D'ARSONVAL[1]) without making any reference to SORET or his researches on the spectrum of blood, published an account of SORET's absorption band which he had studied by means of the photographic method. D'ARSONVAL did not add a single fart to those already discovered by SORET; nor did he publish any reproduction of his photographs, his description of the position of the band in the extreme violet was much less accurate than that of SORET, and some of the statements in regard to it are singularly inaccurate, as for instance that the band is always of the same width, whatever the dilution of the blood colouring matter, and that it cannot be discovered by the aid of the fluorescent spectroscopic eye-piece of SORET. though it was by means of this device that the latter observer had been able to discover and describe it. The observation of this band by means of this eye-piece presents, indeed, no difficulty whatever if the light be sufficiently intense and if a cell containing a very dilute solution of aesculin be substituted for, and placed in the position occupied by, the uranium glass in the fluorescent eye-

1) A. d'ARSONVAL, Photographie des Spectres d'absorption de l'hémoglobine et de son emploi en physiologie et en médicine légale. Archives de Physiologie normale et pathologique 5me serie 2 (1890) p. 340—346.

piece; (for uranium glass is most feebly fluorescent in that region of the spectrum in which the band under discussion occurs.)

The Scope of the Present Enquiry.

When we consider the immense interest which has been shown in the absorption bands which occur in the visible part of the spectrum of oxy- and reduced haemoglobin and their derivatives, it is most singular that SORET's suggestive and interesting observation of an absorption band at the junction of the extreme violet with the ultra-violet in the spectrum of diluted blood should have passed almost unnoticed and should not have served as the starting point for an investigation into the absorption of the violet and ultra-violet rays by the blood colouring matter its compounds and derivatives. The fact seems the more strange when we consider that the absorption in the extreme violet and ultra-violet which these bodies manifest seems to be even more characteristic of them than the absorption bands which, in solutions of suitable dilution, they present in the green part of the spectrum, and, moreover, that the intensity of the band is in the former case much greater than in the latter.

In undertaking the investigation the general results of which are recapitulated in this paper, I have never lost sight of the comparative barrenness of a study of the absorption spectra, as indeed of any of the physical properties of chemical bodies, unless the facts ascertained are examined in relation with, and strictly subordinated to, their general chemical history and the other physical properties which they manifest. In the present paper my aim is to give the results of a careful, though strictly preliminary, general survey of the absorption of the extreme violet rays of the solar spectrum exerted by the most interesting of the compounds and immediate derivatives of haemoglobin. This survey is limited to a comparatively narrow region of the spectrum. A considerable number of the most interesting derivatives not mentioned in this paper are at present occupying my attention. I am also engaged in examining by the photographic method and employing the light of electric sparks passing between

electrodes of cadmium, and aluminium the absorption of the *extreme* violet rays by the bodies which have formed the subject of the present research.

The methods employed in the present enquiry.

At the commencement, my observations were carried out with the aid of an excellent spectroscope made by Zeiss, which is furnished with one flint glass prism and is provided with a scale of wave lengths of remarkable accuracy. In order to photograph the spectra the telescope of this instrument was removed and in the place of the object glass was placed a rapid rectilinear or, in some cases, a landscape lens connected with a photographic camera. By illuminating, for a few seconds, the wave lengths scale of the instrument, I was able to obtain admirable photographs of the former as well as of the spectrum. In these early observations diffuse sun light was the source of light. The final observations recorded in this paper were, however, all made with the aid of a heliostat driven by clock work and provided with a mirror of German silver. The light from the heliostat passed through a slit in the shutter of a dark room, with very perfectly blackened walls, and an image of the slit was thrown by means of a biconvex lens of quartz of a focal length of 450 mm on the slit of the collimator of a large spectrometer. The collimator, the length of which could be varied within wide limits, was provided with a quartz lens, 33,5 mm in diameter and of 325 mm focus (for D). The prism was of quartz and cut perpendicularly to the axis of the crystal. The telescope of the spectrometer (which is provided with an object glass of quartz and with a Soret's fluorescent eye-piece) was for the purposes of this research, only employed in the preliminary adjustments and from time to time in bringing the prism into the position of minimum deviation for any particular line. At about three metres from the prism was placed a stand bearing a photographic camera unprovided with any lens and which served as the support of the sensitive photographic plate. In order to be able to have two or even three superposed spectra

on the same plate, I adjusted to the front of the camera a brass frame with two sliding shutters moving up and down, as well as with two lateral shutters. These shutters had bevelled edges. The up and down shutters enabled me to obtain on the ground focussing glass, or on the sensitive plate inserted in its place, either one or two or three superposed spectra of varying height, and the lateral shutters enabled me, if necessary, to limit the spectrum laterally; these lateral shutters were rarely used. By suitably adjusting the length of the collimator I was able to focus the part of the spectrum which had to be photographed, on the ground glass plate. Unfortunately, the only camera at my disposal (an old whole plate camera by DALMEYER), was unprovided with a swing back, so that working with unachromatized quartz lenses it was impossible for me to obtain photographs in which the whole of the spectrum was in focus.

The solutions which were the subjects of study were contained in a quartz trough, having a capacity of eight cubiccentimetres and exactly ten millimetres deep; the anterior and posteror walls of this trough were of beautifully transparent colourless quartz, very perfectly ground. The plates employed by me were, with few exceptions, those of Lumière. Under the circumstances under in which I worked the most suitable length of exposure for photographing the spectrum when no absorbing medium was interposed was from 0,25 to 0,5 of a second, and with an absorbing medium interposed usually 3 seconds. The exposure required necessarily varied with the state of the atmosphere and with the time of day, having sensibly to be diminished as the sun approached the meridian.

In photographing the absorption bands of the coloured fluids studied in this paper the best results were obtained (a stratum of 10 mm being invariably observed) when the solution was so dilute that the bands in the visible spectrum were barely perceptible. In some cases I have been able to state the degree of dilution employed, but this has not been invariably possible, because of the large number of observations to be made and the comparatively small amount of time at my disposal.

I. The Absorption of the Extreme Violet Rays of the Spectrum by Oxy-haemoglobin.

(Soret's absorption band.)

It has already been stated that the remarkable absorption band described by Soret can be seen by means of his fluorescent eye-piece, especially if a cell containing a highly dilute solution of *aesculin* be substituted for, and placed in the position of, the uranium glass plate of the eye-piece. This method of observation is, however, less adapted to investigating the position of absorption bands in this region of the spectrum than the photographic method, as is evidenced by the fact that it led Soret to state in his first paper that the absorption band in the violet occupies the space between *h* and *G*, whilst in his second paper, on the basis of his photographic observations he described it, very nearly correctly, as occupying the space between *G* and *H* and having its centre at *h*. Although not perfectly accurate, this description was not far from the truth. Soret pointed out that the band could also be perceived by means of a spectroscope with an ordinary eye-piece, providing a piece of deep blue glass be interposed between the eye-piece and the eye. This method is, however, unsatisfactory and the band is only perceptible to those who are already acquainted with it through other methods of observation.

In order to demonstrate Soret's absorption band and the absorption band of derivatives of the blood colouring matter, I have, imitating the device discovered by Stokes, projected the spectrum of sun light or of the positive pole of the electric arc on to a fluorescent screen. The particular fluorescent substance which I have employed is the double cypanide of platinum and barium first suggested (if I mistake not) by Lenhard and which is now universally employed in investigations with the X rays. In order to render the absorption bands in the extreme violet and ultra-violet beautifully visible, it is essential, in the case of coloured liquids to open *very widely* the slit which is interposed between the source of light and the prism. In the highly luminous spectra thus obtained the absorption bands can be seen with remarkable distinctness.

Although for the purposes of this investigation I have made use in a large number of observations of oxyhaemoglobin purified by being repeatedly crystallized, observations of the spectrum of this body can be conducted just as satisfactorily with diluted oxygenised blood. Defibrinated arterialised blood of the ox or sheep diluted with from 400 to 600 volumes of distilled water or better still of a O. 1 per Cent solution of Na (OH) as suggested by HÜFNER yields solutions (containing respectively *about* 1 part of oxy-haemoglobin in 3000 and 1 part in 5000 of the diluted solution) which, when a stratum 10 mm thick is examined, furnish photographs in which SORET's band can be studied in the most perfect manner. If the oxy-haemoglobin be determined in the blood employed, either by spectro-photometric methods or by making a determination of the iron in the blood, the solutions made as above may for spectroscopie purposes be taken as standard solutions of oxy-haemoglobin.[1]) Whilst the concentrations which I have mentioned are those which furnish the most admirable photographs, SORET's band can be perfectly seen with solutions of the blood colouring matter both much more concentrated and much more dilute.

Within fairly wide limits of concentration, the stratum examined being invariably 10 mm thick, the width and character SORET's band remain very constant, the increase in the amount of oxy-haemoglobin influencing more the intensity of the band than its width.

---

1) HÜFNER has furnished absolute proof of this proposition. If the extinction coefficients ε'_0 and ε_0 of solutions of oxy-haemoglobin be determined in two spectral regions, the quotient $\frac{\varepsilon'_0}{\varepsilon_0}$ is a constant which is absolutely characteristic of oxy-haemoglobin. — The value of this quotient is exactly the same for diluted blood as for solutions of crystallized oxy-haemoglobin, proving that in so far as the absorption of light is concerned diluted blood must be considered as identical in proporties with a solution of oxyhaemoglobin of corresponding concentration. G. Hüfner, »Neue Versuche zur Bestimmung der Sauerstoffcapacität des Blutfarbstoffes«. Du Bois-Reymond's Archiv 1894. Phys. Abth. pp. 130—176. Connect the item whith a »Photometrischen Constanten des Oxy-haemoglobin«.

With solutions containing approximately the amount of oxy-haemoglobin above mentioned, the spectral region between *F* and *G* is absolutely unshaded. Soret's band is then seen extending between λ 404 and λ 424, i. e. it occupies the greater part of the space between *G* and *H*, the edges, however, uniformly shade away as far as these lines. (See Plate I Fig. 1, 2, 3 and Plate III Fig. 1 appended to this paper.) By examining a series of photographs, I have convinced myself that the maximum intensity of the band does not, as Soret thought, coincide with *h* (λ 410,1) but is decidedly on the red side of that line, corresponding with λ 414, i. e. the mean ray absorbed by oxy-haemoglobin coincides with the wave length which is the mean of that of *G* and *H*.

When the concentration of the solution of oxy-haemoglobin increases, the width of the band very slowly increases. With a solution containing 1 part of defibrinated ox-blood in 250 parts of distilled water, the absorption band, though much more intense, retains almost the same boundaries, though its shadowy borders are approaching *G* and *H*. With a solution containing 1 part of defibrinated blood in 100 of destilled water the appearances change greatly. The solution is perfectly transparent for light from *F* to nearly *G*; it transmits light with difficulty from L to *N* (λ 381,9 — λ 358,0), the rest of the ultra-violet being completely absorbed. A solution containing 5 parts of defibrinated blood diluted to 100 with distilled water absorbs the whole of the solar spectrum with the exception of a region between *F* and *G* but nearer the former (λ 460 — λ 490).

It remains to be considered to what extent the band of oxy-haemoglobin impresses itself on the photographic plate when the solution is subjected to great dilution.

I have, as has repeatedly been stated, hitherto confined myself to observations with a stratum of liquid 10 mm thick. Under these circumstances I have obtained definite results when the dilution has exceeded 1 g of oxy-haemoglobin in 10 litres of water. Hoppe-Seyler and Preyer have both asserted that the absorption bands in the visible spectrum of oxy-haemoglobin are visible up to this degree of dilution when a stratum one centimetre thick

is examined, but from my own observations I can say that under these circumstances the bands are of such extraordinary faintness that only a practised observer whose attention had been directed to the fact that oxy-haemoglobin existed in the solution, could discover them. It would appear, therefore, that with oxy-haemoglobin the *limits* of the photographic method, as applied to SORET's band, are not widely different from those of direct spectroscopic observation of two absorption bands between *D* and *E* in the visible spectrum. My observations on this point are entirely opposed to the assertion of D'ARSONVAL »Ainsi chose inattendue«, says this author »l'hémoglobine au lieu de déteindre regulièrement le violet et l'ultra-violet comme l'examen à l'oeil semblait l'indiquer, l'hémoglobin dis-je, *est absolument transparent pour les radiations ultra-violettes à partir d'une certaine longueur d'onde. Quelle que soit la concentration de la solution cette bande occupe toujours le même espace* et se montre d'une sensibilité extrême. *Qand le sang est dix fois trop dilué pour q'on apperçoive à l'œil les deux bandes au jaune* (sic) *la photographie accuse encore très-nettement la bande d'absorption de l'ultra-violet.*[1])« There can, nevertheless, be not doubt that photography affords a new and most valuable method of confirming the presence of the blood colouring matter. From the observation of others as well as from my own I may state that no colouring matter and, indeed, no organic substance whatever yet examined possesses the *peculiar* absorption between *G* and *H* which is characteristic of haemoglobin, its compounds and certain of its derivatives[2]) and that the facility with which a photo-

1) D'ARSONVAL, Op. cit. p. 343. The italics are mine. A. G.

2) The above statement may appear inaccurate inasmuch as I have shown (A. GAMGEE, »On the relations of Turacin and Turacoporphyrin to the colouring matter of the Blood.« Proc. of the Royal Society of London, vol. 59, 1896, pag. 339) that CHURCH's Turacin ($C_{82}H_{81}Cu_2N_9O_{32}$) the red colouring matter obtained from certain of the wing feathers of birds belonging to the family Musophagidae, absorbs the extreme-violet and the ultra-violet rays of the spectrum *precisely* as highly diluted solutions of the acid compounds of haematin (e. g. haematin hydrochloride dissolved in glacial acetic acid). But as a matter of fact it results from my observations as well as from those of CHURCH (compare A. H. CHURCH »Researches on Turacin, an animal Pigment containing COPPER«. Philosophical Transactions Vol. 183, 1892, A, p. 511—530) that Turacin is unquestionably a derivative of the blood colouring matter.

graphic record of this band can be obtained even with highly dilute solutions affords an additional method of investigation to the medical jurist.

There are several substances, as carmine, picrocarmine and solutions of the colouring matter of alkanet root (Anchusa tinctoria) which present absorption bands in the visible spectrum which bear a superficial resemblance to those of the blood colouring matter. None of them, however, exhibits any absorption in the extreme violet or the adjacent ultra-violet.

Before passing to the description of the spectrum of reduced haemoglobin, I would draw attention to the interesting fact that oxy-haemoglobin possesses the remarkable power of absorbing precisely those regions of the spectrum where the maximum of luminous and the maximum of chemical activity exists — the regions, that is, between D and E and between G and H.

II. The Absorption of the Extreme Violet Rays of the Spectrum by Haemoglobin (Reduced Haemoglobin).

When diluted blood or a dilute solution of oxy-haemoglobin are subjected to the action of reducing agents, coincidently with the disappearance of the two absorption bands in the green part of the spectrum and with the appearance of the band of reduced haemoglobin, the band in the extreme violet shifts its position decidedly towards the less refrangible end of the spectrum. As is shown in the photographs which accompany this paper (see Plate I Fig. 2) two deeply shaded part of the absorption band of reduced haemoglobin commences where the absorption band of oxy-haemoglobin ends. On shaking the blood or haemoglobin solution with air, with the reappearance of the two bands of oxy-haemoglobin the band in the extreme violet shifts its position towards the more refrangibile end.

Solutions made by diluting one part of the defibrinated blood of the ox or sheep with from 250 to 600 parts of distilled water, or solutions of oxy-haemoglobin of corresponding concentration exhibit *after reduction* a band of which the deeply shaded part commences well to the red side of h, at about λ 415, and

extends to 436. The most intense part of the band is near its less refrangibile border and nearly coincides with *G*. The centre of the band may be taken as corresponding to λ 425, though this estimate must only be considered as an approximation.

The position of the band of reduced haemoglobin is exactly the same whatever the reducing agent employed, though care is to be taken if ammonium sulphide or an alkaline solution of a ferrous salt be used, to avoid an excess of the reducing agent, and thus obviate the general absorption of the violet and ultra-violet which would result. As has already been stated, when the solution of reduced haemoglobin is oxydized by agitation with air, the band returns to the position which it had occupied before reduction was effected.

It is a surprising fact that the addition to the molecule of haemoglobin of a molecule of oxygen should cause so obvious and instantaneous a change in the position of the absorption band in the extreme violet, though the change is not so striking as that which occurs simultaneously in the visible spectrum. The molecule of haemoglobin surpasses in weight that of any other body with which we are acquainted. From his analyses of the haemoglobin of the dog and his determinations of the amount of oxygen which it can itself with JAQUET ascribed to it the empirical formula $C_{758} H_{1203} N_{195} S_3 FeO_{218}$. In combining with one molecule of oxygen to form oxy-haemoglobin, the addition to the weight of the molecule is so slight as to allow us to say that the mass of the molecule of haemoglobin is not materially altered by combination with oxygen, the relative molecular weights being, according to JAQUET's formula, 14129 and 14161. It appears probable, as HARTLEY has suggested, that special as distinguished from general absorption occasioned by organic bodies depends upon the vibration of the carbon atoms (or groups of carbon atoms), within the molecules, whilst general absorption of the ultra-violet and of the spectrum is due to the vibration of the molecules themselves. From the changes brought about in the spectrum of haemoglobin by the addition to it of oxygen, we may conclude that as a result of this addition of

oxygen there occurs an acceleration of the motion of the intramolecular group of carbon atoms upon which the extreme-violet absorption band depends and judging from the relative intensity of the absorption bands not only is the motion accelerated but the amplitude of the vibrations of the atoms is increased.

III. The Absorption of the Extreme Violet Rays of the Spectrum by the CO- and NO-compounds of haemoglobin.

In his first memoir, Soret expressed the belief that when blood is saturated with CO, there is a slight shifting of the absorption band in the extreme violet towards the red end of the spectrum, and in his second memoir (relying on photographic observations) he made this statement more definitely, although the conclusion is by no means obvious from a study of Soret's photographs.[1])

Working with prisms of greater dispersion than those I have employed, the absorption bands in Soret's photographs have ill-defined borders, making it very difficult to judge where absorption commences or ceases. All my photographs, however, prove the complete correctness of Soret's statement. I compared in the first instance the spectrum of a blood solution (1 : 400) saturated with oxygen with the spectrum of the same solution after saturation with CO. With a stratum 10 mm in thickness, it was observed that the CO band was decidedly narrower than the O-band; the intensely dark part of the band commenced at *h* and extended a little further towards G than the O-band. I subsequently compared these results with those observed when solutions of pure oxy- and carbonic oxide haemoglobin were employed. From the study of a series of negatives I would place the centre of the CO band at λ 420,5, i. e. midway between *h* and G. (See Plate I Fig. 3).

1) None of Soret's beautiful photographs of absorption bands have been published. I have to acknowledge the remarkable courtesy and kindness of Professor Charles Soret in allowing me to examine the photographs made by his father, and in making me a present of three copies of photographs exhibiting the absorption of the extreme violet rays by diluted blood, and by blood saturated with carbonic oxide.

As was first discovered by HERMANN[1]) the CO in carbonic oxide haemoglobin can be displaced by means of nitric oxide one molecule of NO taking the place of one molecule of CO. The compound formed with NO presents absorption bands in the visible part of the spectrum which coincide absolutely with those of oxy-haemoglobin (not with those of CO-haemoglobin), though their intensity is less. My researches on the NO compound have been carried out both with the aid of diluted blood and with CO-haemoglobin purified by being six times re-crystallized. They have led to the result that, in so far as the absorption band in the extreme violet, there is *absolute identity* both as regards position and itensity in the spectrum of the carbonic oxide and of the nitric oxide compounds of haemoglobin.

IV. The Absorption of the Extreme Violet Rays of the Spectrum by Haemochromogen.

(Reduced Haematin of STOKES).

When haemoglobin is decomposed by acids or alkalies, *in the absence of oxygen,* it splits up into haemochromogen and an albuminous body or bodies. The former body exhibits absorption bands in the visible spectrum which are identical with those of STOKES' *reduced haematin.*

When, on the other hand, *oxy-haemoglobin* is decomposed by acids or alkalies the principal products of decomposition are haematin and an albominous body or bodies.

In my observations of the spectrum of haemochromogen I have employed solutions made (after the method of HOPPE-SEYLER) by acting upon solutions of reduced haemoglobin by means of alkalies and acids, after removal of all air from the vessel in which the decomposition was effected, as well as solutions made by reducing standard solutions of chemically pure haematin though the reduction as will be afterward stated, is in this case attended with peculiar difficults.

1) L. Hermann, »Ueb. die Wirkungen des Stickstoffoxydgases auf das Blut«. Reichert's und Du Bois-Reymond's Archiv 1865 S. 469.

Solutions of haemochromogen (containing 1 part of haemochromogen in from 15 000 to 50 000 parts of distilled water) exhibit an intense absorption band occupying the space between *h* and G. The band has the same position as the CO band, but is more intense. With a solution containing 1 part of haemochromogen in 25 000 parts of distilled water (the stratum interposed being 10 mm) an intense absorption band occupies the space between λ 410,0 and λ 430,0. The mean ray absorbed may, from the observation of solutions of various degrees of concentration, be stated as λ 420,0.

When a solution of haemochromogen or reduced haematin is agitated with air or oxygen the two intense absorption bands in the visible part of the spectrum discovered by Stoke's disappear and the fainter and less characteristic absorption bands of alkaline haematin make their appearance. A study of the absorption of the violet and ultra-violet rays by these solutions indicates that the process is not so simple as would appear from the study of the visible spectrum, as will be made evident by the following statement: A solution of alkaline haematin of extreme dilution (say 1 part in 30 000) absorbs the whole of the ultra-violet and violet regions. When, however, a solution of haemochromogen has been oxygenised by agitation with air or oxygen, while the absorption band in the extreme violet disappears the whole violet and ultra-violet becomes *perfectly transparent.*

It would appear therefore that haemochromogen + oxygen does not yield haematin or at any rate a haematin identical with the substance obtained by the decomposition of oxy-haemoglobin or hydrochlorate of haematin by alkalies, though it agrees with normal haematin in yielding haemochromogen when again reduced. The fulto above facts are illustrated by Plate II, Fig. 1.

V. The Absorption of the Extreme Violet Rays of the Spectrum by Haematin and its Compounds.

a) Alkaline Haematin.

The haematin employed in this research was prepared by decomposing known quantities of perfectly crystallized haematin

hydrochloride prepared by the process suggested by SCHALFIJEW[1]) By this process I have obtained in large quantities a perfectly crystallized product in which no trace of amorphous matter is observed even with high powers of the microscope, a result which is unattainable by the process either of HOPPE-SEYLER or of NENCKI and SIEBER. Haemin hydrochloride obtained by SCHALFIJEW's process is entirely, though sparingly, soluble in boiling glacial acetic acid, from its solution in which it is deposited in perfectly formed crystals.

The standard solutions of haematin employed were prepared by decomposing weighed quantities of pure haemin, dried at 110° C., by means of the smallest possible excess of chemically pure sodium hydrate and diluting the solution to a known volume.

As has already been stated, a solution of haematin however dilute produces a general absorption of the ultra-violet and violet rays and I have hitherto been unable by examining succesive dilutions to observe any absorption band either in the extremo violet or ultra-violet.

The complete opacity of solutions of alkaline haematin for the ultra-violet and violet rays, even in solutions containing only 1 part of the substance in 30 000 parts of water is of special interest as proving that the body formed when haemochromogen (reduced haematin) is oxidised by shaking with air or oxygen possesses different optical properties from those of haematin and cannot be identical with it.

I may incidentally state that in my researches on haematin I have been able in the fullest manner to confirm the statement made by HOPPE-SEYLER viz, that a solution of chemically pure haematin is absolutely irreducible by ammonium sulphide and other reducing agents employed in its stead, though reduction may be brought about by the same reagents in the presence of foreign matters noth as albuminous substances, large excess of ammonia etc.

---

1) M. Schalfijew, Ueber die Darstellung des Haemins. Journ. der russ. phys.-chem. Ges. 1885 vol. 1 p. 30—37. Abstratted in Maly's Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, vol. 15 (1886) p. 138).

b) Haematin Hydrochloride (Haemin).

A solution of pure haematin hydrochloride, or haemin, in glacial acetic acid may be taken as typical of the combinations of haematin with acids. A cold saturated solution of haemin in glacial acetic acid possesses a faint reddish brown colour. If this solution be diluted with 4 volumes of acetic acid, a solution is obtained of which a stratum 10 mm in thickness is transparent for all rays between D and *h*, which presents an absorption band in the extreme violet and ultra-violet, between *h* and M of which the most intense part is situated between h and L. The less refrangible border of the band is sharply defined, whilst its more refrangible border is less definite, extending to L. (See Plate II, Fig. 2). If the solution be more dilute the band becomes narrower through less of the ultra-violet being absorbed. In extremely dilute solutions the absorption band, which is still very intense, absorbs both the H and K lines. Haemin presents us therefore with an absorption band which is exactly on the boundary of the violet and the ultra-violet and which extends further and further into the ultra-violet as the strength of the solution increases.

VI. The Absorption of the Extreme Violet and Ultra-violet Rays of the Spectrum by Methaemoglobin.

In the year 1868 I presented to the Royal Society of London a paper on the action of Nitrites on the Blood[1]) in which I described in great detail the changes which are brought about in the properties of oxy-haemoglobin and especially in its relation to gases by the action of various metallic and organic nitrites. I was unaware at that time that the remarkable changes which I had studied with so much care could be brought about by the action of various agents such as potassium permanganate, potassium ferrycyanide, potassium chlorate. I pointed out that the blood colouring matter crystallized from blood which had been treated with nitrites always contained nitrites and this led me

1) Philosophical Transactions vol. 158 (1868) p. 589—626.

to suggest that the changes in the properties of the blood colouring matter under the action of nitrites might be due to a molecular combination of the molecule of oxy-haemoglobin with a nitrite. This view was unquestionably incorrect. The experimental data adduced by me in my memoir have, however, been confirmed in every particular and this memoir may fairly be stated to have exposed with fulness and correctness the principed facts known in reference to methaemoglobin. I showed that this substance is isomorphous with oxy-haemoglobin: that when it is formed, the loosely combined oxygen of oxy-haemoglobin becomes irremovable by a vacuum or by the action of carbonic oxide gas, but that nevertheless it is present, seeing that by the action of suitable reducing agents (in the absence of external oxygen) oxy-haemoglobin is reconstituted. In spite of contradictory statements, especially on the part of HOPPE-SEYLER, the facts which formed the foundation of my paper have been confirmed in the fullest manner by the researches of HÜFNER who showed that methaemoglobin is crystalline, that from it oxygen can neither be separated by a vacuum[1]) nor by the action of carbonic oxide,[2]) but that nevertheless it retains the whole of the loosely combined oxygen of oxy-haemoglobin. HÜFNER & KÜLZ[3]) discovered that nitric oxide is, however, able to displace the oxygen which methaemoglobin has linked to itself in such or manner as to resist the operations which are sufficient to decompose oxy-haemoglobin, and by an indirect but most beautiful method, they have proved quantitatively that the original dissociable oxygen of oxy-haemoglobin exists — neither more nor less in amount — in methaemoglobin. Lastly KOBERT has lately announced *as an original dislovory* while he has made, the formation of compounds of methaemoglobin with nitrites.

My study of the extreme-violet absorption spectrum of haemoglobin and of the O_2, CO and NO compounds of haemoglobin

1) G. Hüfner und J. Otto, Ueber krystallinisches Methaemoglobin. Zeitschr. f. physiol. Chemie, vol. 7 (1882—83) p. 65—70.

2) Hüfner und Otto, op. cit. p. 69.

3) G. Hüfner und Richard Külz, Ueber den Sauerstoffgehalt des Methaemoglobins. Zeitschr. f. physiol. Chemie, vol. 7 p. 366—374.

had shown that although in the second and third of these compounds the absorption band is slightly shifted towards the less refrangibile end of the spectrum, essentielly the characters of the spectrum of the three compounds are the same i. e. in addition to the two bands between FRAUNHOFER's lines D and E they are characterised by a dark absorption band in .the extreme violet like haemoglobin itself. It appeared to me that it would be of great interest to observe whether methaemoglobin would behave spectroscopically as haemoglobin or one of its compounds. To my great surprise, a solution of methaemoglobin, in respect to the absorption of the extreme violet and ultra-violet, behaves precisely as a solution of acid haemotin.

If a solution of blood containing one part of blood in 400 to 500 parts of water be treated with a very small quantity of a solution of potassium ferricyanide it is found that, coincidently with the change in the coloured and in the visible spectrum of the solution, the absorption band in the extreme violet changes remarkably; it shifts towards the ultra-violet and broadens, extending between h and L. (See Plate III, Fig. 1.) If the solution of oxy-haemoglobin or of blood which is to be converted nito methaemoglobin be so dilute that the extreme violet absorption band of oxy-haemoglobin is scarcely if at all recognisable, in the photograph of the spectrum, after the treatment with ferricyanide of potassium an absorption band becomes perfectly visible. If the H and K lines are still visible they are greatly weakened.

The spectroscopic characters now under consideration seem to prove, in the first place, that methaemoglobin differs, not only in its visible but likewise in its photographic spectrum, from haemoglobin and its isomorphous compounds. I akew in connection with chemical facts with which we have been long acquainted, the study of the spectrum of methaemoglobin throws light on the nature of the change which occurs when oxy-haemoglobin is converted into methaemoglobin.

As has already been stated, substances possessed of the most diverse chemical activities, amongst which are diluted acids, reducing as well as oxydising agents etc. give rise to the formation

of methaemoglobin. As was pointed out by PREYER and HOPPE-SEYLER and more lately by J. A. MENZIES[1]), the first action of highly diluted acids upon oxyhaemoglobin is to convert this body into methaemoglobin which appears to stand in an intermediate position between oxy-haemoglobin and haematin. The addition of an excess of acid or the prolonged continuance of the action of very dilute acids suffices to convert methaemoglobin into haematin. The distinction between these two bodies is however a very real one. The former under the influence of reducing agents yields as I was the first to show[2]), in the first instance oxy-haemoglobin (*not* haemoglobin) and in the second instance haemoglobin which on being brought in contact with oxygen again forms oxy-haemoglobin. Haematin, on the other band, furnishes on reduction haemochromogen (reduced haematin) — a body which in spite of the assertious of BERTIN-SANS[3]) and of MENZIES cannot and does not, under any experimental condition yet realised, recombine with an albuminous molecule to form haemoglobin.

The fact that methaemoglobin, even at the moment of its formation, furnishes no longer the intensely characteristic extreme violet band of haemoglobin and its compounds, but one which coincides absolutely with that of acid haematin, seems to indicate that methaemoglobin is the result of a partial decomposition of the complex molecule of oxy-haemoglobin into an albuminous and a haematin moiety, but that the decomposition has not gone far enough to prevent a true synthesis of oxy-haemoglobin occuring under the influence of reducing agents.

VII. The Absorption of the Extreme Violet Rays of the Spectrum by Haematoporphyrin.

I have shown that when the molecule of oxy-haemoglobin is decomposed, the bodies derived from are related to haemo-

1) J. A MENZIES, On the action of certain acids on Blood Pigment. Journ. of Physiology, vol. 17 M (1895) p. 415—422.

2) A. GAMGEE, Phil. Trans., 1868, see pp. 595—597.

3) BERTIN-SANS, Etudes sur la Méthémoglobin. Paris 1888. Comptes Rendus 116.

chromogen and haematin continue to exhibit, with some modifications in position corresponding to the particular compound, an absorption band in the extreme violet which in the case of some of these bodies extends into the ultra-violet, properly so called. Though unable to say upon what group of atoms this special absorption depends we may emphatically assert that, so far as hitherto known, it is one which is typical of the bodies referred to.

Early in the course of this research it occurred to me that it would be advisable to examine all the inorganic as well as the organic compounds of iron, with a view to determine whether they induce any absorption of that part of the spectrum where the extreme violet haemoglobin-absorption occurs. My examination of the chief proto- and per-salts of iron as well as of ferrates, of ferrocyanides and ferricyanides, of the various albuminates of iron, including SCHMIEDEBERG's ferratin, led me to an entirely negative result. These experiments offerded presumptive evidence that the absorption band in the extreme violet is not essentially connected with the iron of haemochromogen or of haematin. An absolute proof of this proposition is afforded, however, by the examination of haematoporphyrin. The greater part of the haematoporphyrin employed in this research was obtained by HOPPE-SEYLER's method i. e. pure haematin or perfectly crystallyzed haematin hydrochloride (haemin) were treated with pure concentrated sulphuric acid. The haematin dissolves yielding a solution of an intensely purple-red colour. When the solution is largely diluted with distilled water, the haematoporphyrin is in great part, precipitated as a brownish-red flocculent amorphous substance. In this process the iron is removed. According to HOPPE-SEYLER, haematoporphyrin has a composition corresponding tho the empirical formula $C_{34} H_{36} N_4 O_6$, Haematin, being $C_{34} H_{35} N_4 Fe O_5$. I examined, however, likewise the crystalline compound of haematoporphyrin with Na obtained by the method of NENCKI and SIEBER.[1])

1) M. Nencki u. N. Sieber, Ueber das Haematoporphyrin. Monatshefte für Chemie, Bd. 9 (1888) S. 115—132. I cannot conclude this paper

Haematoporphyrin in acid solutions exhibits two absorption bands in the visible part of the spectrum, of which the first weaker and narrower band on the red side of D and bounded by this line has its centre at about λ 595; the second broader and beautifully dark band extends between λ 540 and λ 560 and has its centre at about λ 550. In alkaline solutions haematoporphyrin exhibits a four banded spectrum of great beauty white full lost be further referred to have.

My observations have shown (see Plate III, Fig. 3) that solutions of haematoporphyrin of *extreme dilution* exhibit an absorption band in the extreme violet between h and H, the latter line being absorbed. If the solution be slightly more concentrated K is absorbed and with increasing concentration of the solution the absorption of the ultra-violet extends more and more. Alkaline solutions of haematoporphyrin absorb the same region of the spectrum as acid solutions but their absorbing power appears to be greater.

I am at present engaged in the study of the absorption of the extreme violet and ultra-violet rays of the solar spectrum by various derivatives of haemochromogen and haematin, other than those already referred to, and of the ultra-violet rays begond the limits within which I have confined the observations relevated in this paper.

I may state that neither bilirubin, hydrobilirubin nor urobilin present any definite absorption band in the region of the spectrum where the absorption band of haemoglobin and its derivatives occurs.

---

without Expressing my deep obligations to three scientific friends who have Extended to me the hospitality of their laboratories for the purpose of carrying out the investigation of which this paper contains a short account. The first of these is Professor Drechsel of Bern to whom, in addition, I owe the opportunity of Experimenting with some of the original preparations of Haematoporphyrin made by Nencki and Sieber. To Professor Brunner of the University of Lausanne I owe the privilege of working in and making use of the infinite resources affonded by the beautiful chemical Laboratory of the University. To Professor Henri Dufour I am indebted for placing at my disposal a private work room in the Physical Laboratory as well as some very beautiful instruments belonging to the Physical Collection of the University of Lausanne.

Description of Plates.

Plate I.

Fig. 1. *Spect. 1.* Exhibits the absorption band in the extreme violet (Band of SORET) in the spectrum of dilute solutions of oxy-haemoglobin which (as is also shown in Fig. 2 Sp. 3 and in Fig. 3 Sp. 1), when strata 1 cm broad are examined, extends between the lines G and H of FRAUNHOFER, the centre of the band corresponding with λ 410,1, i. e. is situated on the less refrangible side of *h*.

Spect. 2. Exhibits for comparison the normal solar spectrum (violet and a portion of the ultra-violet regions).

Fig. 2. *Spect. 1.* Exhibits the principal lines of FRAUNHOFER in the solar spectrum from G to Q (violet and ultra-violet).

Spect. 2. Exhibits the absorption band in the extreme violet in the spectrum of reduced haemoglobin. By comparison with spect. 3 it is seen that in reduced haemoglobin the band is shifted towards the red end, commencing well to the red side of *h* at about λ 415 and extending to λ 436. The most intense part of the band nearly coincides with G, its centre corresponds approximately to λ 425.

Spect. 3. Exhibits SORET's band in the spectrum of oxy-haemoglobin as exhibited *before reduction* by the solution which *after reduction* furnished spect. 2.

Fig. 3. *Spect. 1.* Exhibits, for comparison, the spectrum of a solution of oxy-haemoglobin.

Spect. 2. Exhibits the spectrum of the same solution after complete saturation with carbonic oxide, i. e. the spectrum of CO-Haemoglobin. The band in the extreme violet is seen in the latter case to be displaced towards the red end though not to the same extent as is the case with Reduced-Haemoglobin. The band of CO-Haemoglobin is seen to be much narrower than that of O_2-Haemoglobin. Its centre corresponds approximately to 420,5, i. e. occupies a position midway between *h* and G.

Plate II.

Fig. 1. *Spect. 2.* Exhibits the absorption band in the extreme violet region of the spectrum of highly dilute solutions of Haemochromogen. The phototype indicates *much too faintly* the intensity of this band. The band occupies the same position as that of CO-Haemoglobin. The mean ray absorbed corresponds approximately to λ 420,0.

Spect. 1. Exhibits the spectrum of the solution of Haemochromogen which had furnished spect. 2, *after agitation* with oxygen; the solution exhibits almost perfect transparency for the violet and ultra-violet rays and therefore *cannot* contain normal haematin which in alkaline solutions absorbs these rays most powerfully.

Fig. 2. *Spect. 1.* Exhibits the normal spectrum (violet and ultra-violet regions.)

Spect. 2. Exhibits the absorption band in the spectrum of a highly dilute acid solution of haematin hydrochloride (*haemin*). Solutions of this body and of all the acid compounds of haematin exhibit an absorption band exactly on the boundary of the ultra-violet proper. The phototype exhibits a band extending from G. to M. Stronger solutions absorb more and more of the ultra-violet. In highly dilute solutions the band implicates both H. and K.

Fig. 3. *Spect. 1.* Exhibits the band of Soret as seen on examining a solution of oxy-haemoglobin.

Spect. 2. Exhibits the remarkable shifting of the band of Soret towards the less refrangible end of the spectrum and its encroachment on the ultra-violet when the Oxy-Haemoglobin has been converted into Methaemoglobin by the action of very weak solution of potassium ferricyanide. The band in Methaemoglobin corresponds in all its characters to that presented by the acid compounds of Haematin.

Fig. 4. *Spect. 1* and *3.* Exhibit some of the principal lines of Fraunhofer in the normal solar spectrum (the red end of the spectrum being in this phototype to the right and the violet end to the left).

Spect. 2. Exhibits *though unsatisfactorily* an intense absorption band in the spectrum of both acid and alkaline solutions of Haematoporphyrin. Acid solutions of haematoporphyrin so dilute as to appear colourless, though presenting, if examined in a dark room by means of a beam of sunlight reflected from the mirror of the heliostat, marked red fluorescence, exhibit an intense absorption-band between *h* and H. If the solution be slightly more concentrated, K is absorbed, and with increasing concentration of the solution the absorption of the ultra-violet extends more and more. Alkaline solutions of haematoporphyrin absorb the same spectral region, but the intensity of the absorption is greater.

Ueber Störungen der Coordination des Herzkammerschlages.

Von

H. Kronecker.

In den Sitzungsberichten der k. pr. Akademie der Wissenschaften zu Berlin habe ich im Jahre 1884 Beobachtungen veröffentlicht, welche ich gemeinsam mit Hrn. cand. med. Schmey über Coordinationsstörungen an Hundeherzen gemacht hatte.

In den Verhandlungen des Vereins für innere Medicin habe ich im gleichen Jahre weitere Versuche über diesen Gegenstand mitgetheilt.

Es sei mir gestattet, an diesem Orte die Resultate meiner dreizehnjährigen Erfahrungen über das höchst eigenthümliche Flimmern von Herzen zusammenzustellen, welche durch gewisse Eingriffe geschädigt sind.

Die Wege, auf welchen die coordinirenden Erregungen der Ventrikel geleitet werden, waren bisher dunkel geblieben: Nervengeflechte mit und ohne Ganglienzellen, sowie auch die Herzmuskelgeflechte selbst wurden dafür in Anspruch genommen.

Eine merkwürdige Beobachtung wendete mein Interesse diesen Innervationsverhältnissen zu:

Herr cand. med. Schmey hatte in meiner Abtheilung des physiologischen Universitäts-Institutes zu Berlin im Winter 1883/84, auf meinen Vorschlag, Versuche über die Formveränderung des thätigen Hundeherzens begonnen.

Bei dieser Gelegenheit stiess ich auf folgendes, sehr merkwürdige Phänomen:

»Ein Hund war narkotisirt und curarisirt, künstliche Athmung war eingeleitet, das Herz war freigelegt, auf dem ausgespannten Perikard zur Thoraxapertur gehoben; die Vagi waren zur Tetanisirung präparirt, Kymographion und Schreibvorrichtungen waren in Ordnung gebracht, um die Contractionen des sehr kräftig schlagenden Herzens von dem grossen Hunde auf den rotirenden Kymographioncylinder zu übertragen. Der Eine von uns (K.) senkte eine Nadel in das Herz, um die Bewegungen der getroffenen Stelle zu registriren. — Da hörten, momentan gelähmt, die Herzkammern zu pulsiren auf und verfielen, diastolisch erweitert, in fibrilläre Zuckungen, wie man solche bei acut absterbenden Herzen zu sehen pflegt. Sofort wurde die Nadel entfernt; der Zustand blieb, Kneten des Herzens war erfolglos. Die Coronargefässe waren unverletzt. Die Vorhöfe pulsirten normal weiter. Als die Vagi tetanisirt wurden, blieben die Vorhöfe, wie normal, in Diastole ruhig, die Ventrikel aber setzten ihr Flimmern unbeeinflusst fort. Das Thier starb, ohne dass die Kammern noch einen Schlag ausgeführt hätten.«

»Wir wiederholten den Versuch unter einfachsten Bedingungen und fanden ohne Ausnahme, dass die Verletzung einer kleinen, noch nicht umgrenzten und anatomisch bestimmten Stelle an der unteren Grenze des oberen Drittels der Kammerscheidewand genügt, um die Herzkammern dauernd zu lähmen.«

»Hier — am geschütztesten Orte des Herzens — muss also ein Kreuzungspunkt der Innervationswege liegen, welcher in der Norm als Coordinationscentrum für die Musculatur der Herzkammern dient und wirksame Pulse ermöglicht. Wenn dies ordnende System zerstört ist, so arbeiten die Muskelgeflechte anfangs nicht weniger kräftig, aber erfolglos, weil ungleichzeitig.«[1])

»Wenn man ein flimmerndes Herz durchschnitten hatte, so flimmerten die separaten Stücke weiter. Während des Flimmerns

1) Sitzungsber. d. k. pr. Akad. d. Wiss. zu Berlin; physik.-math. Classe, 1884, Bd. 8 S. 87.

konnte man durch mechanische Reize keine Zuckung auslösen; als aber das Flimmern aufgehört hatte, rief jeder mechanische Reiz jedes Stückes je eine Contraction desselben hervor, wie dieses auch Spitzentheile eines Hundeherzens thun, dessen Coordinationscentrum man zuvor nicht versehrt hat, indess die Kammerbasis, welche die bewegenden Centren enthält, spontan schlägt. Es wird also durch den Einstich nur der functionelle Zusammenhang der Herztheile aufgehoben, nicht aber die Lebensfähigkeit seiner Muskelbündel. Zuweilen sieht man das Flimmern in eine wogende Bewegung übergehen, welche sich mit einer stürmischen Peristaltik vergleichen lässt.«

»Beim normal schlagenden Herzen fühlt man die kraftvolle Härtung während jeder Systole; das flimmernde und wogende Herz fühlt sich immer schlaff an.«[1])

So unerwartet diese fulminante Wirkung eines ausserordentlich geringfügigen Eingriffes war, so finden sich doch in der Literatur einige Angaben, denen zufolge scheinbar unbedeutende Herzverletzungen tödlichen Ausgang nahmen. Solche Fälle sind namentlich in dem Buche: »Die Wunden des Herzens und des Herzbeutels« von Dr. G. Fischer 1868 mitgetheilt. Sue erzählt[2]): Eine Hofdame in Sardinien bohrte (1728) ihrem schlafenden Gatten eine spitze, lange, goldene Nadel in die Brust. Tod wahrscheinlich sogleich. Drei Aerzte entdeckten bei der Section nichts. Erst später, bei wiederholter Untersuchung, fand sich an der Innenfläche des rechten Ventrikels ein kleines Loch. Th. Simon[3]) gibt die Krankengeschichte einer hypochondrischen, 58jährigen Frau, welche seit dem Jahre 1848 klagte, dass sie ein Thier im Leibe fühle, das vom Magen nach dem Hals kröche. Am Morgen des 12. Juli 1851 fand sie die Wärterin todt im Bette. Bei der Obduction entdeckte man eine grosse Stecknadel im rechten Ventrikel nahe der Spitze. Der Herzbeutel war mit Blutgerinnseln

1) Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin. Abdruck in d. »Deutschen medic. Wochenschr.« 1884, No. 23.

2) Recueil périod. de la soc. de méd. de Paris 1800, T. VIII, p. 31.

3) Vierteljahrsschrift für gerichtl. und öffentl. Medicin 1865. Berlin, Bd. 3 S. 301.

gefüllt. Der Tod ist vermuthlich nach dem Einstiche so schnell eingetreten, dass die Kranke die Wärterin nicht mehr zu rufen vermochte.

Dagegen erzählt Gérard (1858) von einem Schüler, der sich eine Stricknadel durch das Brustbein gestossen, welche dort abgebrochen war; nach sechs Jahren starb er an Pneumonie und man fand in der Wand des rechten Ventrikels bis zum Kammerseptum das Nadelstück.

Herzen von lebenden Kaninchen oder Hunden sind zur Markirung der Herzbewegung unzählige Male, ohne merklichen Schaden, mit Nadeln punktirt worden.

»Um nun zu entscheiden, ob der besprochene Lebenspunkt etwa als ein Bewegungscentrum anzusehen ist, oder als Hemmungscentrum, oder als motorische Nervenbahn, suchten wir die gefährliche Stelle zu reizen, anstatt zu töden. Elektrische Reize lassen sich sehr fein abstufen, und so musste es gelingen, den ersten Effect wahrzunehmen. — Elektrische Reizversuche an den Herzen vieler Thiergattungen sind längst und oft angestellt worden, aber es wurde immer entweder das Herz im Ganzen erregt, oder wenigstens auf verschiedene Werthigkeit einzelner Herzstellen nicht geachtet.

Ludwig und Hoffa hatten 1850 gefunden, dass die kräftigsten intermittirenden Inductionsströme nicht im Stande sind, das Herz in Tetanus zu versetzen. Bei reizbaren Herzen bildet sich zwischen den auf das Herz gesetzten Polen eine kleine, blasse Erhebung. Ausserhalb dieser Stelle geräth das Herz in ausserordentlich rasche, ganz unregelmässige Bewegungen von sehr geringer Intensität. »Die einzelnen automatischen Elemente lösen sich aus ihren Beziehungen zu einander und geben die Gleichzeitigkeit ihrer Contraction auf.« »Diese ungeordneten Bewegungen überdauern immer den Reiz.« Einbrodt hat unter Leitung von C. Ludwig: »Ueber Herzreizung und ihr Verhältniss zum Blutdruck« 1859 weitere Versuche angestellt und schliesst: »Der Tod, der in Folge von tetanisirender Herzreizung eintritt, ist abhängig von der Erniedrigung des Druckes und der Geschwindigkeit des Blutstromes. Es verdient bemerkt zu werden,

dass es auf diese Weise gelingt, den Tod eines Thieres ohne Verletzung seiner Nervencentren und ohne Veränderung seiner Blutmasse herbeizuführen. Das Herzzittern, welches die unmittelbare Herzerregung zurückliess, konnte durch die Vagusreizung wieder zum Stillstand gebracht werden.«

Aehnliches fanden Schiff (1878) sowie Laffont (1887); Vulpian konnte (1874) nur die flimmernden Vorhöfe durch Vagusreizung wieder zum Schlage zurückbringen. Auch Mac William (1887) gibt an, dies zuweilen beobachtet zu haben, während Sée, Bochefontaine und Roussy (1881) weder flimmernde Vorhöfe noch flimmernde Herzen nach Vaguserregung wieder pulsiren sahen.

S. Mayer hat schon im Jahre 1874 gefunden, dass über die durch directe Reizung des Herzens hervorgerufenen wogenden und wühlenden Bewegungen die gereizten Hemmungsfasern des Vagus keine Macht besitzen. Mit dem Satze: »die galvanische Reizung des Herzmuskels vernichtet oder schwächt die normale Thätigkeit dieses Organs« wendet er sich zumal gegen den Chirurgen Steiner, welcher zu jener Zeit (1872) »die Elektropunctur des Herzens als Wiederbelebungsmittel in der Chloroform-Synkope« empfohlen hatte. Durch diesen Vorschlag ist auch Vulpian (1874) angeregt worden, die Wirkung elektrischer Ströme auf das Herz zu untersuchen. Er gibt an, ohne andere Autoren zu erwähnen, dass sowohl durch Inductionsströme, wie durch constante galvanische, das Herz in fibrilläres Zittern geräth, in welchem es diastolisch abstirbt.

Ich habe mit Herrn Schmey die elektrischen Reizversuche am Herzen wieder aufgenommen, um zu prüfen, ob der lebensgefährliche Ort besonders erregbar sei.

Das Resultat war einfach und evident: Wenn die Elektroden von etwa 1 cm Spannweite in einen vom Coordinationscentrum entfernten Herztheil eingestochen waren, so hatten schwache Inductionsschläge keinen merklichen Effect, starke veranlassten sogleich Flimmern der Herzkammern, welches bei Hundeherzen bis zum Tode blieb. Wenn man das Centrum zwischen die Elektroden genommen hat, so bedarf man viel geringerer Strom-

stärken, um das Flimmern hervorzurufen, als von entfernteren Stellen aus.

Bei Reizung der vorderen Herzoberfläche kann man, wie Wooldridge (1883) unter Ludwig's Leitung gefunden hat, sehr interessante Wirkungen auf Pulsfolge und Blutdruck beobachten. Bei Reizung des Herzinnern mittels Nadelelektroden, welche bis nahe den Spitzen lackirt waren, treten solche Aenderungen des Rhythmus zurück. Es bleibt als wesentlicher Effect die Aufhebung der coordinirten Bewegung.

Die stereotype Lähmung folgt genau so wie mechanischen und elektrischen Eingriffen auch der Kranzarterienverschliessung, wie sie Cohnheim und v. Schulthess-Rechberg am Hundeherzen vorgenommen haben. In ihrer zuerst in Virchow's Archiv 1881 veröffentlichten schönen Arbeit haben sie gezeigt, dass Unterbindung einer der grossen Coronaräste keinen unmittelbaren Einfluss auf die Thätigkeit des Herzens ausübt. »Etwa eine Minute nach der Unterbindung werden die Pulse aussetzend, arhythmisch; bald steht das Herz in Diastole still. Nachdem der Stillstand in Diastole ca. 10—20 Sec. angehalten hat, beginnen in der Musculatur beider Ventrikel äusserst lebhafte, wühlende, oder mehr flimmernde Bewegungen, nach Art der peristaltischen, die 40 oder 50 Secunden und länger anhalten, bei fortgehender, regelmässiger Pulsation der Vorhöfe; allmählich lassen dann die Flimmerbewegungen nach und gehen in definitiven Ruhezustand über« (S. 514). Niemals ist Cohnheim und v. Schulthess-Rechberg die Wiederbelebung des zum Stillstand gekommenen oder gar flimmernden Herzens geglückt. Wurden kleinere Arterienäste unterbunden, so blieb die coordinirte Bewegung 17 Minuten und länger bestehen.

v. Bezold (1867) u. Samuelson (1880) haben die Folgen der Schliessung der Coronar-Arterien bei Kaninchen untersucht und in Folge dessen »peristaltische flimmernde Bewegungen« des Herzens beobachtet. Beiden sind einige Thiere sehr rasch nach der Zuklemmung der Arterie, unter definitivem Herzstillstand zu Grunde gegangen, und andere haben mehrmals wiederholten Verschluss- und Wiederöffnungswechsel der Arterie erstaunlich lange vertragen; während aber Samuelson der

Meinung ist, dass junge und schwache Thiere dem Eingriffe am raschesten unterliegen, ist v. Bezold zu der gerade entgegengesetzten Ueberzeugung gekommen: dass die Herzanämie am schnellsten und sichersten ihre Wirkungen entfaltet, je kräftiger und frischer das Thier und je höher insbesondere der arterielle Blutdruck ist.

Während beide Autoren übereinstimmend melden, dass der bereits stillstehende oder flimmernde Ventrikel des Kaninchens wieder zu regelmässigen Pulsationen gebracht werden kann, »gelingt es (nach Cohnheim[1]) bei Hunden auf keine Weise, nach dem plötzlichen Herzstillstand noch irgend eine Contraction des Herzmuskels auszulösen. Und zwar nicht blos während der Fortdauer des Arterienverschlusses: sondern wir haben oftmals, unmittelbar nach dem diastolischen Stillstand, als der steile Curvenabfall begann, die Ligatur entfernt, und trotzdem reagirte das Herz weder auf mechanische Berührung von aussen, noch auf Injection von Flüssigkeit durch die intrakardiale Röhrencanüle in die Herzhöhlen. Auch Inductionsschläge blieben vollkommen wirkungslos und selbst die stärksten Kettenströme erregten höchstens eine kleine Zuckung zwischen den Elektroden, vermochten aber keine regelrechte Contraction des Herzens, oder auch nur der betreffenden Kammer zu bewirken.«

»Von diesem Verhalten ist es nur die einfache Consequenz, dass uns niemals die Wiederbelebung des zum Stillstand gekommenen oder gar flimmernden (Hunde-) Herzens geglückt ist. Wir haben sehr oft nach Entfernung der Coronarligatur den linken Ventrikel, resp. beide mittels der Finger in regelmässiger Folge hintereinander comprimirt und dadurch den Arteriendruck jedesmal steil und beträchtlich in die Höhe getrieben: niemals nahm das Herz seine spontanen Pulsationen wieder auf, welche Bezold und Samuelson (bei Kaninchen) haben wieder einsetzen sehen, selbst wenn der Herzstillstand schon Minuten lang gedauert hat. Aber noch mehr, wir haben es zu wiederholten Malen sogar beobachtet, dass, wenn die Coronarligatur nach 80, 90 Secunden entfernt wurde, d. h. zu einer Zeit, wo die Schlagfolge schon

1) Cohnheim's gesammelte Abhandl. 1885, S. 638.

irregulär, die Herzcontractionen indess noch durchaus kräftig und der arterielle Druck hoch war, der Versuch trotzdem in der typischen Weise verlief. Die Unregelmässigkeit der Schlagfolge dauerte noch, bei hohem Blutdruck, eine Reihe von Secunden an, bis dann plötzlich der Herzstillstand durch den steilen Curvenabfall signalisirt wurde. Versuchen wir jetzt, die so frappanten und in solcher Gleichartigkeit jedesmal wiederkehrenden Erscheinungen unseres Experimentes zu erklären, so ist jede Möglichkeit von vorn herein ausgeschlossen, dass dieselben nicht directe Folgen des Kranz-Arterienverschlusses seien.«

»Dass aber die von unseren Versuchen unzertrennlichen Manipulationen am Herzen an dem Ausgang die Schuld tragen könnten, davon kann vollends keine Rede sein. Ist doch schon Mancher erstaunt gewesen, wie viel ein Hundeherz aushält! Auch unsere eigenen Versuche haben uns darüber reichliche Belehrung verschafft. Wir haben — worüber bald mehr — sehr häufig kleine Aeste der Kranzarterien, desgleichen kleine und grosse Coronarvenen ligirt, wobei am Herzen nicht weniger manipulirt wurde, als bei den Hauptexperimenten, und doch haben wir danach niemals die typische Irregularität und niemals den plötzlichen diastolischen Stillstand mit steilem Curvenabfall gesehen. Und weiterhin haben wir manches Mal, besonders am R. circumflexus lange und mühsam präpariren müssen, um denselben aus dem Fette herauszuschälen, und wenn dann, wie es einige Male passirte, der Stamm verfehlt und statt seiner ein Seitenast desselben unterbunden wurde, so blieb, trotz der langdauernden Manipulation, der erwartete Erfolg aus.

So dürfte es genügend festgestellt sein, dass die geschilderte Folge von Erscheinungen die directe und ausschliessliche Wirkung des Verschlusses mindestens eines grösseren Kranzarterienzweiges ist.«

Auch Newell Martin und Sedgwick [1]) sprechen die Ueberzeugung aus, dass allgemeine Verletzungen des Herzens nicht das Flimmern verursachen. Sie sagen: »Any wound to

1) Journal of Physiology vol. III, 1880, S. 168.

the proper cardiac substance *about the vessels* seems more fatal to the organ than anything else. Soon after such an injury it almost invariably exhibits periodic beats for a short time and then the ventricle passes into a state of fibrillar contraction. The well-known fact, that needles may be thrust into many parts of the heart without essentially influencing its beat for a long time, inclines us to the belief, that the result in the cases to which we refer is perhaps due to the injury of nerve trunks which may run in the heart near its arteries and which are torn with the muscle, rather than to direct injury of the muscular substance; but we have not yet had an opportunity to examine this point.«

Die Autoren bemerken kurz zuvor[1]), dass sie das flimmernde Hundeherz niemals wieder haben schlagen sehen.

Fenoglio und Drogoul theilten dem 12. Congresse der italienischen medicinischen Gesellschaft[2]) zu Pavia im Jahre 1887 die Resultate von Unterbindungen der Coronararterien an 50 Hunden mit. Sie sagen: »L'abaissement brusque de la pression après quelques minutes, qui, selon Cohnheim, serait un phénomène caractéristique, ne fut observé que rarement dans ces expériences. Cette dernière ne s'est aussi jamais trouvée constante dans l'intervalle compris entre l'apposition de la ligature du vaisseau et la mort; il en est de même des mouvements fibrillaires des ventricules.

Les Auteurs cherchèrent à expliquer la diversité des résultats qu'ils obtinrent, par les lésions traumatiques de l'opération, auxquelles ils attribuent une grande importance, et qu'ils supposent avoir été en jeu dans les expériences de leurs prédécesseurs. Ils appuient cette manière de voir par le résultat de leurs propres expériences, qui démontrent l'influence qu'exercent des opérations aussi graves sur la fonction cardiaque, et par des tracés qui parleraient en faveur de l'argumentation de Cohnheim, s'il ne s'était point agi d'un cas comme celui-ci, où l'artère était libre.«

Mc. William sagt[3]): »The extreme readiness with which

1) a. a. O. S. 167.

2) Archives italiennes de Biologie T. IX, Turin 1888, p. 50.

3) Journal of Physiol. Vol. VIII, 1887, p. 305.

in certain circumstances the ventricles are thrown into the fibrillar contraction by any form of irritation, mechanical as well as electrical, renders it apparent that the experiment of puncturing the heart in order to destroy a certain part is attended with many difficulties. For very frequently the mere mechanical irritation would be amply sufficient to produce all the phenomena usually resulting from faradisation. And this condition of increased sensitiveness to irritation and increased tendency to assume the fibrillar mode of contraction appears to occur with special frequency and to a very marked degree in the heart of the dog«.

F. Porter konnte diese Resultate nicht bestätigen, er sagt[1]: »In the course of the investigation fifty arteries were prepared for ligation. In no case did the operation per se produce a serious disturbance of the heart's action. As a rule, no disturbance referable to the operative precedure could be noticed. Exceptionally, a slight irregularity in the force or the frequency of the ventricular stroke was observed, but this alteration was almost invariably transient and to all appearances unimportant. My results are therefore opposed to the conclusions of Fenoglio and Drogoul, who declare that the alterations in the action of the ventricles following ligation of the coronary arteries are due to the mechanical insults of the operation«.

Die Erfahrungen der Chirurgen stimmen mit unseren experimentellen Befunden vollkommen überein. Riedinger sagt in seinem Lehrbuche[2]: »Man kann im Allgemeinen sagen, dass die Gefährlichkeit einer Herzverletzung gleichen Schritt hält mit der Grösse derselben, ohne deshalb behaupten zu wollen, dass die kleinen Verletzungen ungefährlich seien. Ja es kommt vor, dass die kleinste Stichwunde den sofortigen Tod durch Herzstillstand herbeiführen kann, während schwere Schussverletzungen in Heilung übergehen können, wie dies eine grosse Zahl von

1) On the results of Ligation of the coronary arteries. Journ. of Physiol. Vol. XV, 1893, p. 128, auszüglich mitgetheilt in Pflüger's Archiv 1893, Bd. 55.

2) Deutsche Chirurgie, herausgeg. von Billroth u. Lücke. Lieferung 42. Professor Riedinger, Verletzungen u. chir. Krankh. d. Thorax u. seines Inhalts.

Sectionsresultaten beweist. Ich erinnere in dieser Beziehung nochmals an den Fall von Conner, wo drei Herzhöhlen verletzt waren und doch Heilung eingetreten war. Ausserdem an den Fall von Latour, wo ein Soldat einen Schuss erhielt und nach sechs Jahren .... an anderweitiger Krankheit starb. Die Kugel fand sich abgekapselt im rechten Ventrikel .... Hamilton demonstrirte das Herz eines 44jährigen Mannes mit einer abgekapselten Musketenkugel; die Schussverletzung erhielt dieser in seinem 14. Lebensjahre; sie war nach sechs Wochen geheilt. — Fourace berichtet von einem Falle, wo die Kugel sechs Jahre im rechten Ventrikel lag.« (S. 183.) »Die beiden Ventrikel — besonders die Herzspitze — bieten selbstredend wegen der Dicke ihrer Wandung und ihrer Contractionsfähigkeit eine weit günstigere Prognose als die Vorhöfe.« (S. 184.) »Steiner hat die Elektropunktur sehr befürwortet und durch zahlreiche Thierexperimente ihre Ungefährlichkeit nachgewiesen. Als geeignetste Einstichsstelle (sei) die Herzspitze zu treffen.« (S. 192.) Der Danziger Chirurg Block hat dem XI. Chirurgencongresse (1882) zu Berlin Thiere vorgestellt, bei denen er Herzwunden angelegt und durch Naht verschlossen hatte. Um letale Blutung zu verhüten, musste er das aufgeschnittene Herz während der Naht stark pressen, was die Thiere gut vertrugen. Salomoni (Messina) theilte dem Chirurgencongresse in Rom (1896) mit, dass er Hunden Herzwunden beigebracht und genäht habe. Zwei derselben, die er 15 und 20 Tage nach der Operation getödtet, zeigten an der operirten Stelle nur Perikardverwachsung. Durante (Rom) erinnerte in der Discussion an die kurz zuvor von Farina in Rom an einem Menschen ausgeführte Naht der linken Herzkammer. Patient starb nach mehreren Tagen an intercurrenter Krankheit. Rehm in Frankfurt a. M. hat dem diesjährigen Chirurgencongresse in Berlin (1897) einen jungen Mann als geheilt vorgestellt, dem er eine 1,5 cm lange Messerstichwunde im rechten Ventrikel zugenäht hatte.

F. Bode[1]) hat kürzlich »Versuche über Herzverletzungen«

1) Beitr. z. klin. Chirurgie, red. von Bruns. Aus dem städt. Krankenhause zu Frankfurt a. M. Chir. Abteil. Prof. Rehm. 1897, S. 167—211.

angestellt, welche ebenfalls zeigen, dass die Hauptgefahr in der Blutung liegt.

Diese Erfahrungen der Chirurgen scheinen den jüngeren Klinikern His, Krehl und Romberg nicht gegenwärtig zu sein. Auch His jun. schreibt (a. a. O. S. 26) in seiner anatomisch so vortrefflich durchgearbeiteten Abhandlung über »die Thätigkeit des embryonalen Herzens«: »Die Deutung des Kroneckerschen (Stich) Versuches scheint mir eher in der tiefgreifenden Verletzung zu liegen«.

v. Ziemssen hat in seinen »Studien über die normalen Bewegungsvorgänge am menschlichen Herzen, angestellt an dem freiliegenden Herzen der Catharina Serafin« (Leipzig 1881), einen für die Beurtheilung der Toleranz des menschlichen Herzens sehr werthvollen Versuch mitgetheilt. Er sagt (S. 20) »bei starkem Drucke auf die Ventrikel, indem ich von hinten her das Herz mit drei Fingern umfasste und dasselbe gegen das Sternum und nach rechts drängte« entstand eine palpable Doppelcontraction der Ventrikel. »Bei den höchstmöglichen Graden des Druckes, welcher selbstverständlich nur sehr kurze Zeit unterhalten wurde, entwickelte sich ein completes Delirium cordis, dessen sphygmographische Darstellung jede Spur einer Regelmässigkeit vermissen liess. Die Curven vom Ventrikel sowohl als von der Pulmonalis und dem Vorhofe sind alsdann ganz irregulär, die Wellenberge sehr niedrig und in ihrer Länge ganz verschieden.« — Nach dieser Beschreibung blieb also das Herz nicht flimmernd diastolisch erweitert und erholte sich natürlich sogleich wieder vollkommen.

Auch den Einfluss constanter Ströme auf das Herz hat v. Ziemssen untersucht und dabei (geradeso wie Bernstein am Froschherzen) »Beschleunigung des normalen Rhythmus der Herzcontractionen« gefunden. »KaOZ war an der Atrioventrikularfurche durch die anwendbaren Stromstärken nicht zu erzielen.« »Auch hier zeigte sich also die Normalformel für die galvanische Reizung des quergestreiften Muskels bei ungestörter Innervation seiner motorischen Nerven.« (S. 27.)

»Geht man über das 2 cm-Gebiet (von der Atrioventrikularfurche) nach abwärts hinaus, oder am rechten Ventrikel zu weit nach vorn, so erlischt die beschleunigende Wirkung des galvanischen Stromes sofort. Höchst wahrscheinlich findet bei dieser Versuchsanordnung eine anhaltende Reizung der Ganglien statt, und die letzteren reagiren auf den Reiz mit dem ihnen zukommenden Erregungsausdruck: Beschleunigung der Herzthätigkeit in regelmässigem Rhythmus. Für diese Annahme spricht auch meine Beobachtung, dass nach mehrfach wiederholten Versuchen sich die Erregbarkeit dieser Centra durch den galvanischen Strom gesteigert zeigte.« (S. 31.)

»Der Reizeffect, d. h. die Herzmuskelcontraction, wo eine solche überhaupt eintrat, erschien immer gleich stark, mochte sie nun durch ganz schwache oder durch stärkere Ströme erzielt sein. »Minimale Reize sind zugleich maximale« (Kronecker).«

»Jedenfalls haben wir es vorwiegend mit Reizung von Nervensubstanz zu thun: das beweist die scharf umschriebene Localisirung der Reizstellen auf die Region der Ganglien und die Promptheit des Reizeffectes.» (S. 33.)

Es ist sehr wichtig, dass Bowditch's Grundgesetz der Froschherzerregung von einem der ersten Kliniker auch für das Menschenherz gültig erwiesen worden ist.

Krehl und Romberg[1]) führen v. Ziemssen's Abhandlung an, bemerken aber den fundamentalen Unterschied zwischen den dort angegebenen Grundsätzen und den ihrigen nicht. v. Ziemssen findet nur Reizerfolge an den mit Ganglien versehenen Herztheilen, Krehl und Romberg nur an der Spitze.

v. Ziemssen fand, dass das lebende Menschenherz durch Inductionsströme auch »höchstmöglicher Stromstärken« in seiner Pulsation nicht verändert wird. »Mochten die Elektroden, beide oder einzeln, applicirt werden, mochte der Strom auf die Region der Ganglien in der Atrioventrikularfurche, auf die Ventrikelbäuche oder auf die Herzspitze applicirt werden, nirgends liess sich eine derartige Wirkung constatiren.« . . . Nur »liessen sich

1) a. a. O. S. 89 u. 91.

an manchen Curven kleine Irregularitäten nachweisen. »Sensible Erregungen werden durch die Faradisation nicht ausgelöst.« (S. 26.) Bei Einwirkung sehr starker constanter Ströme auf das Herz hatte die Kranke ein »Gefühl von Zerrung oder Reissen hinter dem unteren Theile des Sternums, aber keinen Schmerz, zuweilen auch eine Empfindung am linken Arm«. (S. 31.)

Krehl und Romberg (S. 89) führen dagegen v. Ziemssen unter den Autoren an, welche auf starke faradische Reizung des Herzens den Puls »beschleunigt, unregelmässig, die Ventrikelcontraction unvollständig« fanden. »Nicht selten entwickelt sich das vollständige Bild des Delirium cordis, das häufig einen irreparablen Herzstillstand einleitet. Der Ort der Reizung ist für ihren Erfolg gleichgültig.« Die genannten Autoren beobachteten dagegen bei Kaninchen, dass die Faradisirung der Herzspitze eine Störung der regelmässigen Schlagfolge schon bei einer Stromstärke herbeiführte, welche am übrigen Herzen nichts machte. »Die Vorhöfe, die oberen Drittel der Ventrikel, die grossen Arterien, also gerade auch die ganglienhaltigen Abschnitte verhalten sich in gleicher Weise. Nur die Herzspitze ist gegen den faradischen Strom so ausserordentlich empfindlich.« (S. 90). In der einzigen Tabelle XV, welche die Autoren auf der folgenden Seite (91) zum Belege dieser Sätze geben, finden sich nicht gerade sehr prägnante Belege. Es heisst dort: bei 150 mm Rollenabstand gibt Reiz der Herzohren O, Reiz der Herzspitze: Starke Irregularität; Reiz der Mitte des linken Ventrikels: Dasselbe, aber viel schwächer.

Die Herren Verfasser suchen ihre Thesis durch allgemeine Betrachtungen plausibel zu machen: »Die eigenthümliche Empfindlichkeit der Herzspitze gegen den faradischen Strom ist wohl unschwer zu erklären. Die Herzspitze ist ein Punkt, an dem ausserordentlich zahlreiche Muskelfasern aus der äusseren in die innere Schicht umbiegen. Von allen Punkten der Herzoberfläche her ziehen die Fasern nach der Herzspitze hin« u. s. w. (S. 91).

Wir haben dagegen gefunden, dass auf Reizung des Kammerseptum am oberen Drittel das Kaninchenherz (zuweilen mit den

Vorhöfen) flimmert: bei einer Stromstärke, bei welcher von der gereizten Herzspitze nicht Flimmern, sondern nur beschleunigter Herzschlag auszulösen ist. Hier handelt es sich also nicht um ungenau abschätzbare quantitative Unterschiede, sondern um qualitative Differenzen. Denn beim Flimmern bleibt das Herz diastolisch erweitert, bei »Irregularität« der Herzschläge sieht und fühlt man die Systolen der Kammern.

Da bei Kaninchen die ersten Flimmeranfälle, zumal bei kurzer Reizung, nicht letal sind, so konnten wir diese Versuche, sogar bei dem gleichen Thiere, mehrmals wiederholen.

Von Leyden beschreibt in seiner Abhandlung[1]) »Ueber die Sklerose der Coronar-Arterien und die davon abhängigen Krankheitszustände« den Befund des Herzens eines 63 jährigen Mannes, der an Myocarditis fibrosa diffusa nach 12 jähriger Krankheit gestorben war. »An der Herzspitze ist die Hälfte der Wandung, soweit sie nicht dem Septum angehört, ausserordentlich stark fibrös entartet und verdickt, auch das Endokard daselbst ist grauweiss, sehnig verdickt. Von dieser umfangreichen Partie ziehen sich nach allen Richtungen hin fibröse Stränge von ungewöhnlicher Derbheit in die Muskulatur des linken Ventrikels hinein. Die Kranzarterien sind in ihren grösseren Stämmen sklerotisch. . . . Ein völliger Verschluss lässt sich auch an den kleineren Aesten nicht nachweisen.«

Auch in einem folgenden Falle fand v. Leyden die fibröse Degeneration an der Herzspitze besonders stark entwickelt.

Ein anderer seiner Patienten bekam durch acute Thrombose der linken Art. coron., etwa 6 cm unterhalb der Aortenklappen einen stenokardischen Anfall, erholte sich davon, starb aber ein Jahr später, nach siebenwöchentlichem Leiden an Asthma cardiale. Die Autopsie liess eine hühnereigrosse Dilatation der Herzspitze erkennen. »Etwa in der Mitte des linken Ventrikels beträgt die Dicke der vorderen Herzwand nicht mehr als 1 cm, an der dünnsten Stelle ist sie nur etwa plessimeterdick.« (S. 552.)

---

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1884, Bd. 7 S. 546.

In der Epikrise betont er, »dass hier die Entartung und der Schwund des Muskelgewebes einen ausserordentlich hohen Grad erreicht haben«.

Als zehnten Fall erzählt von Leyden eine ganz ähnliche Krankengeschichte, die auch nach dem ersten Anfalle von Angina pectoris 1 1/2 Jahr chronisch verlief. Auch hier hatte die stark atheromatös verengte linke absteigende Coronararterie die untere Hälfte der linken Kammer degeneriren lassen. »Die Wandung des linken Ventrikels erscheint, besonders an der Herzspitze, auffällig dünn. Die Substanz ist sehr derb, braun, hier und da von weisslich glänzenden Streifen durchzogen, beim Durchschneiden knirscht sie unter der Scheere.« »Die Herzspitze ist kugelförmig ausgebuchtet.« (S. 554).

Krehl und Romberg erörtern in ihren gründlichen Untersuchungen über Erkrankungen des Herzmuskels[1]) solche Befunde nicht. Zu denselben scheint mir die Annahme nicht recht zu passen, dass die Herzspitze den wesentlichsten Ort der Erregungsleitungen darstelle.

Porter hat im Jahre 1895 den Verschluss der Coronararterien ohne mechanische Verletzung versucht, indem er einen Glasstab durch die Arteria subclavia oder anonyma in die Aorta einführte und die Oeffnung der linken Coronararterie tamponirte[2]). 143 Secunden nach Verschluss stand das Herz still (von Flimmern spricht er nicht). Im Januar 1896 gibt er[3]) weitere solche Versuche an und verwahrt sich gegen das Missverständniss von Tigerstedt[4]), dass das Herz nach Tamponirung der Coronararterie nicht flimmere. Er sagt, »dass eine Nebenverletzung der Herzwand Stillstand mit Flimmern hervorrufen kann, wird Niemand leugnen. Dass aber solche Verletzungen eine häufige Ursache des Flimmerns nach Unterbindungen der Coronararterien sind, wird durch folgende Thatsachen widerlegt: Ich habe mehr als 100 Coronararterien zur Unterbindung vorbereitet, ohne Still-

1) Arbeiten aus der med. Klinik zu Leipzig, herausgeg. von Curschmann, Leipzig 1893.

2) Centralbl. f. Physiol. 1895, Bd. 9 S. 481.

3) Centralbl. f. Physiol. Jan. 1896, S. 641.

4) Centralbl. f. Physiol. 1895, Bd. 9 S. 545.

stand in Folge der Operation« ..... »Bei 10 Hunden habe ich den R. descendens oder den R. circumflexus oder beide freigelegt und das umgrenzende Gewebe ..... in einer Schnur, ohne die Arterie zu fassen, gequetscht; Stillstand fand aber nur einmal statt ..... Die Unterbindung der A. descendens und circumflexa, welche ohne Verletzung des Muskelgewebes, mit keiner oder unbedeutender Verletzung der Kammernerven zu machen ist, wird häufig von Stillstand gefolgt.«

»Seitdem ist mir (Porter) noch eine andere Methode der Verschliessung ohne mechanische Verletzung gelungen. Diese Methode ist einwandsfrei und sehr zu empfehlen, weil die Coronararterie ohne Berührung des Herzens erreicht wird.«

Durch eine Carotis spritzte er in die peripher allerseits abgeschlossene Aorta defibrinirtes Blut des operirten Hundes, welches er sehr reichlich mit Lycopodiumsporen mengte. 20 Secunden nach der Einspritzung »verfällt das noch stark aber schliesslich unregelmässig arbeitende Herz in höchst ausgesprochenes Flimmern. Bei der Section sah man die kleinen, oberflächlichen Arterienäste der beiden Kammern in schönster Weise mit Lycopodium verstopft«.

Porter scheint hiernach die Mittheilung von Sée, Bochefontaine und Roussy[1]) nicht gekannt zu haben, welche, um Nebenverletzungen beim Coronararterienverschluss zu vermeiden, durch Embolien mit Lycopodiumsamen das Herz lähmten. Auch erwähnt er die Arbeit von Panum nicht, obwohl dieselbe der auch von Porter vielbesprochenen Arbeit Cohnheim's und Schulthess-Rechberg's zum Ausgangspunkte gedient hat.

Cohnheim sagt: »Es ist dies der vielcitirte Versuch von Panum[2]), bei welchem die Verlegung der Coronararterien durch eine aus Talg, Wachs, Oel und Kienruss bereitete Injectionsmasse, deren Schmelzpunkt bei 40° C. lag, vom Truncus anonymus aus bewerkstelligt wurde. Trotz vollständiger Injection

1) Arrêt rapide des contractions rhythmiques des ventricules cardiaques sous l'influence de l'occlusion des artères coronaires. Comptes rendus de l'académie des sciences 1881, XCII, p. 86—89.

2) Panum, Virchow's Archiv Bd. 25 S 311, 1862.

aller sichtbaren Kranzgefässe pulsirte das Herz 5 Minuten lang unverändert fort; eine Minute später stand der linke Vorhof still, während beide Ventrikel und das rechte Atrium zwar erheblich verlangsamt, aber in regelmässigem Rhythmus fortschlugen. Anfangs contrahirten sich dann die Ventrikel und 40 Minuten nach der Injection machten die Ventrikel 23, der Vorhof nur drei Contractionen in der Minute. Auch dies Stadium ging vorüber und 20 Minuten später pulsirten Vorhof und Ventrikel gleichmässig 13 mal in der Minute. Erst 75 Minuten nach der Injection hörte der linke Ventrikel und gar erst nach 90 Minuten der rechte Ventrikel auf zu schlagen, der rechte Vorhof machte allerdings sehr seltene Contractionen noch viele Stunden später; auf Anhauchen contrahirten sich übrigens auch die Ventrikel noch lange Zeit nach ihrem Stillstand. Nun kann man freilich nicht behaupten, dass diese Versuchsanordnung eine sehr zweckmässige war, vielmehr beweist der von Panum selbst hervorgehobene Umstand, dass die Coronarvenen und auch der rechte Vorhof post mortem eine grosse Menge Oeltropfen enthielten, deutlich genug, dass die Injectionsmasse nicht, wie er erwartet hatte, in den Arterien starr geworden und dort stecken geblieben war. Nur der Kienruss, von dem Panum im Vorhof keine Spur fand, scheint in den Arterien, resp. Capillaren an den Wänden gehaftet zu haben; ob und wie lange aber die Injectionsmasse das Lumen der Arterien völlig ausgefüllt hat, resp. wann und wieviel von ihr durch das nachströmende Blut in die Venen hinausgedrängt worden, das kann niemand beurtheilen. Um so dringender geboten musste die Anwendung zuverlässiger Methoden erscheinen.«

In seinen ferneren Untersuchungen über den Verschluss der Coronararterien[1]) betont Porter, dass die Stärke der Herzschläge und die Höhe des Blutdruckes von dem Augenblicke des Verschlusses eines Hauptastes der Coronararterie progressiv vermindert werden und nicht, wie Cohnheim meinte, plötzlich. »The chain of alterations .... do not begin instantly, because the capillaries are not instantly emptied, the more so for the

1) The Journ. of experimental Medicine. Vol. I No. 1, 1896, p. 21 u. 4.

reason, that the pressure from behind is largely cut off by the tying of the artery. The heart, then, is not struck down by a single blow in the midst of full activity. On the contrary, the fatal result is always preceded by the changes mentioned above. The irritability of some hearts, however, is so great that they are brought to a stop before the characteristic alterations have gone very far. The smallness of the alteration observed by COHNHEIM is probably to be explained by the high irritability and consequent speedy arrest produced by the curare that he used, a drug which increases the sensitiveness of the heart to closure of the coronary arteries«. »The frequency of arrest (from ligation of the descendens) is greatly increased by morphine and curare.«

Mac Grath und Kennedy[1]) haben auf Anregung von Porter das isolirte Katzenherz in seiner Abhängigkeit von der Circulation in den Coronararterien untersucht. Sie beobachteten, dass selbst 45 Minuten dauernde fibrilläre Zuckungen zuweilen wieder normalen Schlägen Platz machen können. Das Flimmern erfolgte nach Störung des Coronarkreislaufes, ohne Berührung des Herzens. Die Autoren knüpfen daran folgende eigenthümliche Betrachtung: »Our observations, finally, are also opposed to the idea that fibrillary contractions are necessarily fatal in the dog (!). We have more than once witnessed marked and long-continued fibrillations in the cat's (!) heart yield to normal contractions, prolonged for many minutes, and we cannot admit (?) that the heart of the cat is so fundamentally different from the heart of the dog, that a disturbance frequently recovered from in the former should be always irrecoverably fatal in the latter. None of the investigators, who assert that fibrillary contractions are necessarily fatal in the dog has published experiments in which the resuscitation of the dog's heart after fibrillary contractions has been attempted by the only rational plan, namely,

1) On the relation of the volume of the coronary circulation to the frequency and force of the ventricular contraction in the isolated heart of the cat. Journal of experimental Medicine, vol. II, 1897, p. 30.

the re-establishment of the coronary circulation[1]).« Mac William hat dagegen 1888 in den Herzen von Katzen, Hunden, Kanin chen, Igel, Meerschweinchen und Ratten functionelle Unterschiede gefunden: »In the rabbit's heart the structural relation of the terminal parts of the great veins to the ventricles is different from what obtains in the cat's heart[2]).«

Auf Mac William berufen sich die meisten Autoren, die angeben, dass auch beim Hundeherzen die fibrillären Zuckungen wieder in normalen Puls übergehen können; doch sind seine Angaben keineswegs uneingeschränkt. Im Jahre 1887 sagt er[3]) »In the dog, recovery occurs with much difficulty and only after the fibrillar contraction has lasted for a considerable space of time; indeed there very frequently is no recovery apparent — the ventricles may not recommence beating after the incoordinated quivering movement has ceased. At times however *a number of regular beats* are seen after the termination of the fibrillar contraction. A depression of the excitability of the ventricular tissue often appears to favour recovery. In most mammals recovery commonly occurs.«

Im Jahre 1888[4]) bemerkt er: »In the dog's heart it is more difficult to avoid the occurence of fibrillar contraction and it is only in advanced conditions of depression (e. g. in the amputated apical portion of the ventricles) that the point in question can be readily tested.«

Tigerstedt hat mittels fest schliessender Pincette die Vorhöfe des Hundeherzens zugepresst und hierdurch die Blutzufuhr nach den Kammern verhindert. Die so verursachte Anämie sah er als analog der durch Ligatur der Coronararterien veranlassten an. Er sagt[5]): »Bei meinen Versuchen war der ganze Kreislauf

1) S. 535 habe ich angeführt, dass schon Cohnheim durch Massage das flimmernde Herz mit durchgängigen Coronargefässen nicht zu beleben vermochte und sogar nach Oeffnung der Ligatur Flimmern beginnen sah.

2) On the rhythm of the mammalian heart. Journal of Physiology, vol. IX p. 195.

3) Fibrillar contraction of the heart. Journ. of Physiol. vol. VIII p. 299.

4) On the rhythm of the mammalian heart. Journal of Physiology, vol. IX p. 173.

5) Skandinav. Archiv f. Physiol. 1893—94, Bd. 5 S. 87.

115—150 Secunden lang vollständig aufgehoben; und in keinem einzigen Falle trat das Herzdelirium ein, weder während noch nach der Abklemmung, trotzdem das Thier mindestens 1180 Secunden darnach beobachtet wurde.« Den Versuch II, in welchem trotz der Abklemmung der Aortendruck auf 25—30 mm Hg blieb, hält Verfasser für bedeutungslos und glaubt bewiesen zu haben, dass der von Cohnheim und von Schulthess-Rechberg beobachtete Herztod »nicht durch die Anämie eines umschriebenen Theils der Herzwand, sondern durch Nebenverletzungen bedingt ist.«

Michaelis[1]) hat unter v. Leyden's Leitung mit Gad's Beihilfe Cohnheim's Resultate vollkommen bestätigt: Beim Hunde ist das Flimmern letal.

Langendorff hat bei seinen »Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen«[2]) das »Wogen« auf tetanisirende elektrische Reizung, trotz beständiger künstlicher Blutcirculation »mehrere Male gegen zwei Stunden lang mit unveränderter Stärke persistiren« sehen, trotzdem die Reizung eine ganz vorübergehende gewesen war. Wenn er aber den Blutstrom so lange unterbrach, bis das Herz erstickte (beim Katzenherzen etwa 10 Minuten lang), so sah er anfangs das Wogen merklich stärker werden, endlich erlöschen; »dann tritt eine Anzahl von regulären Pulsen ein, die schnell schwach werden. Wenn jetzt der Blut strom freigegeben wird, beginnt das Herz wieder zu pulsiren.« »Es gelang (ihm) einmal selbst beim Hundeherzen, dessen Wogen für irreparabel gilt, wieder normales Schlagen herbeizuführen[3]).«

Es ist also nur unter ganz ausserordentlichen Verhältnissen möglich, dass ein flimmerndes Herz vom erwachsenen Hunde wieder zu schlagen beginnt. Die Unterbindung eines Hauptstammes der Coronararterie ist mindestens ebenso sicher tödlich wie der Nackenstich. Ich habe von etwa 200 flimmernden Hunde-

---

1) Ueber einige Ergebnisse bei Ligatur der Kranzarterien des Herzens. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 24 S. 270.

2) Pflüger's Archiv Bd. 61.

3) a. a O. S. 319.

herzen keines sich erholen gesehen. Auch das Raisonnement von M. v. Frey[1]) vermag die von Cohnheim und v. Schulthess-Rechberg gegebenen experimentellen Beweise nicht zu entkräften. Tigerstedt stellt in seinem soeben erschienenen Lehrbuche der Physiologie des Menschen Bd. I Leipzig 1897 S. 162 den Satz auf: »dass die Ligatur der Kranzarterien an und für sich bei der betreffenden Erscheinung (fibrillären Zuckungen) nicht bestimmend ist, und dass diese vielmehr in gleichzeitigen Laesionen der Herzwand ihren Grund haben muss«. »Das blossgelegte Säugethierherz und ganz besonders das Hundeherz ist namentlich für alle mechanischen Eingriffe ausserordentlich empfindlich. Eine unvorsichtige Behandlung desselben ruft sehr leicht ganz dieselben Störungen, wie die eben besprochenen hervor, ohne dass das Blut in seiner Strömung auch nur im geringsten Grade behindert worden ist[2]).«

Kurz zuvor sagt Tigerstedt: »Obschon (?) die Arterien des Herzens nicht miteinander anastomosiren und also ein gewisser Bezirk des Herzmuskels nach Abklemmung der entsprechenden Arterie blutleer wird, so lässt es sich doch schwer fassen, wie die Herzkammern in ihrer Gesammtheit zufolge der Ernährungsstörung eines umschriebenen Theiles in einem so hohen Grade leiden konnten, dass der Herzschlag vollständig und dazu noch innerhalb einer so kurzen Zeit aufhören sollte.«

Es ist wohl noch unverständlicher, weshalb mechanische Verletzungen kleiner Herzstellen die Gesammtheit der Ventrikel leichter lähmen sollten, als Anämie eines grossen Theiles des Herzens.

Vor einigen Monaten hatte ich Gelegenheit, Herzen von tief narkotisirten lebenden Affen (Macacus rhesus) zu beobachten. Als die Ventrikel des einen mit relativ starken Inductionsströmen (3 Elemente 100 Einheiten) tetanisirt wurden, flimmerte es, begann aber bald nach Aufhören der Reizung wieder zu schlagen, wie

1) Die Folgen der Verschliessung der Kranzarterien. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 25 Heft 1 u. 2.

2) Tigerstedt ist also durch Porter's Widerlegung (s. oben S. 538) nicht überzeugt.

ein Kaninchenherz. Auch stärkste Inductionsströme lähmten es nicht dauernd; es schlug, trotz tiefer Chloroformnarkose, noch etwa 2 Stunden lang kräftig. Ein zweiter Affe war morphinisirt und curarisirt; die in den rechten und linken Ventrikel eingestochenen Nadeln leiteten starke Inductionsströme (500 Einheiten mit Eisenkern) durch die Scheidewand. Hierauf flimmerten die Kammern. Das Flimmern ward beim Massiren noch stärker. Nach etwa $^{3}/_{4}$ Stunden begannen die Ventrikel schwach zu pulsiren. Massirt flimmerten sie wieder. Tetanisiren des linken Vorhofes brachte beide Atrien zum Flimmern; nach einigen Minuten begannen sie wieder zu pulsiren. Spätere, auch starke Reize brachten die Vorhöfe nur einige Secunden lang zum Flimmern.

Es erscheint tröstlich, dass die Herzen der den Menschen nahestehenden Thiere nicht so rettungslos flimmern wie Hundeherzen.

Mit Muscarin und Atropin vergiftete Kaninchenherzen habe ich, nach wiederholter Tetanisirung, bis zum Tode flimmern gesehen: ähnlich wie Gley.

Den Blutlauf durch die Coronararterien versuchte ich ganz reizlos zu unterbrechen, indem ich in einer Reihe von Experimenten den vorderen absteigenden Ast, nahe seinem Austritte von der Aorta mittels Chloraethyl-Spray durchfrieren liess. Es gelingt dies erst nach längerer Besprengung, weil die unter intensiver Kälte gelähmte Coronararterie das warme Blut in weitem Bette durch die abgekühlte Stelle strömen lässt. Nach etwa 6 bis 10 Minuten war die Arterie von Hundeherzen durchgefroren; dann flimmerte das Herz und starb so ab.

In einer ferneren Versuchsreihe injicirte ich leicht schmelzbares (38°—40°) grün gefärbtes Paraffin mittels Einstichcanüle centralwärts in den absteigenden Ast der Coronararterie. Beim ersten Versuche drang nur eine kleine Menge hinein. Nach 1—2 Minuten flimmerte das Herz; fast alle Ventrikeläste der Coronararterien enthielten grüne Paraffingerinnsel. In einem anderen Experimente injicirte ich das Paraffin peripherwärts in den absteigenden Ast nahe der Abgangsstelle der Circumflexa. Die Ventrikel **flimmerten sogleich,** die Vorhöfe pulsirten. Bei der

Section zeigte sich die Ventrikelscheidewand durchsetzt von Paraffingerinnseln. Eine fernere Paraffininjection in den hinteren absteigenden Ast der Arteria coronaria peripherwärts liess das Herz eines mittelgrossen, kräftigen Hofhundes ebenfalls sogleich flimmern. Nur der untere Theil der Ventrikelscheidewand zeigte Embolie. Die Herzkammern eines anderen Hundes flimmerten auch sogleich, als warmes, flüssiges Paraffin in das untere Ende des vorderen Astes der Coronararterie eingespritzt worden war, ohne dass die Ventrikelscheidewand trombosirt war. Solchen Versuch habe ich am 10. Septbr. 1895 dem in Bern tagenden III. Physiologencongresse demonstrirt.[1]) Auch Milch, in die Coronararterien injicirt, brachte Hundeherzen zum Flimmern. Das Herz eines Pinschers, welches zuvor plethysmographischen Versuchen gedient hatte, flimmerte sogleich, nachdem Milch in die vordere Coronararterie peripherwärts injicirt worden war. Sogar ein Kaninchenherz, welches so behandelt wurde (von der Carotis aus injicirt), gerieth in dauerndes Wogen. Einem kräftigen Rattenfänger injicirte ich in einen Seitenzweig des absteigenden vorderen Astes der Coronararterie, unter hohem Drucke (über 200 mm Hg) etwa vier Minuten lang geschlagenes Blut (fast 40 ccm), welches ich zuvor dem gleichen Hunde entzogen hatte. Das Herz schlug kräftig weiter; darauf liess ich unter gleichem Drucke 140 ccm 0,6 proc. Kochsalzlösung durch die Canüle allmählich einfliessen. Der von dem Arterienzweige versorgte Theil des Herzens (vordere untere Hälfte des linken Ventrikels) wurde blass, dann schlaglos, steif. Die anderen Herztheile pulsirten weiter. Etwa 2 Minuten nach Beendigung der Salzwasserinjection flimmerten beide Herzkammern.

Meine Versuche über die Folgen der Unterbindung einzelner Aeste der Coronararterien haben im Allgemeinen die Befunde von Cohnheim und v. Schulthess-Rechberg und Porter bestätigt. Letzterer fand, dass Herzen von Hunden, die ohne Morphium und Curare operirt waren, dagegen ätherisirt oder danach durch Trennung der Medulla oblongata vom Rücken-

1) Centralbl. f. Physiol. 1895, S. 470. Im letzten Satze des Referates soll es heissen: Unterbindung der Coronarvenen anstatt Coronararterien.

marke bewegungslos gemacht waren, weniger empfindlich gegen Unterbindung der Coronararterien werden[1]).

Die Schliessung der Art. circumflexa fand ich am gefährlichsten, danach die Ligatur des Ramus descendens anterior. Nach Unterbindung des Scheidewandastes schlug in einem Falle das Herz ungestört weiter, in einem anderen Falle flimmerte das Herz beim Aufheben des freien Circumflexaastes, welcher in diesem Herzen direct vom Aortentrichter abging.

Da bisher, meines Wissens, das zeitliche Verhältnis der Herzmuskelzuckungen der flimmernden Kammern zu den normalen coordinirten Pulsen noch nicht bestimmt worden und graphisch wiedergegeben ist, so habe ich in vielen Versuchen die Bewegungen sowohl der schlagenden als auch der flimmernden Herzkammern, entweder mit Hilfe von Roy's Herzhebeln oder mittels Marey'scher Luftkapseln registrirt.

Die folgende Fig. 1 gibt das Facsimile von einem Paare solcher Curven wieder.

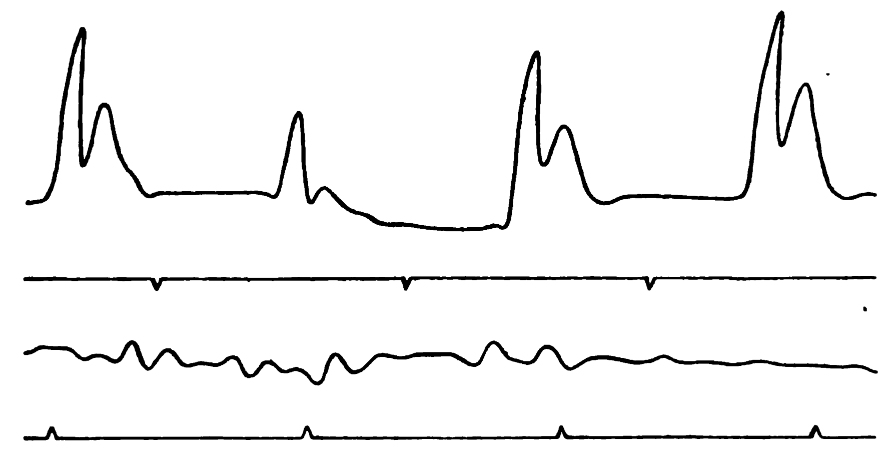


Fig. 1.

Bewegungen der Kammern eines Hundeherzens. Die obere Curve zeigt reguläre Pulsationen, wie sie vom linken Ventrikel mittels Herz(angel)häkchens an einem Faden auf die Deckplatte einer Luftkapsel übertragen worden sind. Die untere Curve ist bald darauf mit gleichen Hilfsmitteln, nach Ligatur eines grossen Coronararterienastes (Ramus septi) gewonnen worden.

1) Centralbl. f. Physiol., 1895, S. 643 und Journal of experimental Medicine, 1896, Vol. I., p. 4.

Man erkennt, dass jede Secunde etwa 1 Puls gemacht wird, während in gleicher Zeit etwa 7 fibrilläre Zuckungen der angehakten Muskelstückchen erfolgen.

Man könnte versucht sein, aus solchen Curven zu schliessen, dass der normale Herzpuls gar keiner einfachen Zuckung entspreche, sondern eine zusammengesetzte, vielleicht ähnlich den Reflexbewegungen, kurze tetanische Zusammenziehung sei, etwa nach Art der kürzesten Willkürbewegung, wie sie Hall und Kronecker registrirt haben. v. Basch's Annahme, »dass Herzbewegungen wie die periodischen Reflexbewegungen der Summation von Reizen ihre Entstehung verdanken[1])«, habe ich als unbegründet nachgewiesen[2]). Uebrigens sind die fibrillären Zuckungen, wie sie an quergestreiften Gliedermuskeln, z. B. in den später S. 561 u. ff. erwähnten Beispielen beobachtet werden, ersichtlich kürzer als die Zuckungen des Gesammtmuskels.

Im illustrirten Falle war es der Scheidewandast der Coronararterie, dessen Unterbindung Flimmern hervorrief; in anderen Versuchen blieb seine Ligatur ohne merkliche Folgen. Uebrigens ist der ramus septi, wie auch Porter bemerkt, meist schwer frei zu legen, unter Umständen war es mir ganz unmöglich, weil er von der hinteren Wand des in Muskelfasern eingebetteten absteigenden Stammes direct in die Muskulatur der Scheidewand sich einsenkte. Auch verursacht seine Unterbindung nicht immer Flimmern. Ueberhaupt ist der Arterienverlauf, wenigstens bei unseren vielfach gekreuzten Hunden so variabel, dass ich häufig intra vitam die gesuchte Arterie (septi) nicht zu finden vermochte. Ich bewundere die chirurgische Kunst Porter's, welcher seine Hunde nach so eingreifender Operation einige Tage am Leben erhalten hat.

Das Aufheben des vorderen Coronarstammes nahe der Aorta störte die Circulation, trotz aller Vorsicht, so sehr, dass zuweilen, während der Präparation (nach etwa 5 Minuten) die Ventrikel flimmerten. So sind wohl die von einigen Experimentatoren

1) Sitzungsber. der Wiener Akad. d. Wissensch. 1879, Bd. 79 Abth. III, Januarheft.

2) du Bois-Reymond's Archiv 1879, S. 379.

beobachteten, oben citirten Flimmerungen durch »Nebenverletzungen« zu erklären. Es kam mir auch vor, dass Herzen von Hunden, die längere Zeit behufs anderer Versuche curarisirt gewesen, schon beim Anfassen und Aufheben zu flimmern begannen. Derart mögen die fulminanten Todesfälle durch Herzlähmung bei sehr geschwächten Kranken zu Stande kommen. Hiller[1]) hat derartige Fälle beschrieben, welche er in der v. Leyden'schen Klinik bei Typhus-Reconvalescenten beobachtet hat. Die Herzaction war da nicht mehr zu constatiren, während die Sterbenden noch einige Athemzüge machten. Bei der Autopsie war am Herzen fettige Muskeldegeneration gefunden worden.

Herzen von Kaninchen, denen mit Chloroformdampf gesättigte Luft in die Lungen geblasen wurde, hörten, wie Ratimoff gefunden, spätestens nach einer Stunde zu schlagen auf. So flimmernde Herzen vermochten sich nicht mehr zu erholen. Das Athmungscentrum wird jedoch vor dem Herzen gelähmt[2]). Guttmann[3]), sowie Aubert und Dehn[4]) haben nach Kalivergiftung »convulsivische« Bewegungen des diastolischen Herzens beobachtet: in Folge von Lähmung des »Coordinationscentrum des Herzens.»

Wenn man das Herz von Hunden auf 26°—27° C.[5]) abkühlt, so beginnt es zu flimmern; diese Bewegung dauert fort, wenn auch die Temperatur wieder auf 29° C. gebracht wird; dagegen konnte ich durch Erwärmen des Herzens mit Kochsalzlösung von nahezu 50° (bei einer Katze bis 52°) dasselbe nicht lähmen. Die Herzen neugeborener Thiere sind, wie bekannt, widerstandsfähiger als diejenigen Erwachsener. Tetanisirte Herzen neugeborener Hunde flimmern, pulsiren aber danach wieder[6]).

---

1) Charité-Annalen red. von Gen.-Arzt Mehlhausen, VIII. Jahrgang, 1883, S. 205, 208 u. 218.

2) du Bois-Reymond's Archiv 1884, S. 578.

3) Virchow's Archiv Bd. 35 S. 165.

4) Pflüger's Archiv 1874, Bd. 9 S. 122.

5) Comptes rend. de la soc. de biologie 1891, p. 258.

6) Heinricius, Diese Zeitschr. 1889, Bd. 26 S. 202. — E. Gley, Compt. rend. des séances d. l. soc. de biol. 1891, p. 260.

Ich hatte auch, durch die Güte meines Collegen P. Müller, Gelegenheit, das ausserhalb der Brusthöhle liegende Herz einer neugeborenen menschlichen Missgestalt zu tetanisiren. Es flimmerte dies Kinderherz wie ein Kaninchenherz, erholte sich also bald nach Aufhören des Reizes.

Leider konnte ich von den Vereinigten Staaten Amerikas keinen authentischen Bericht darüber erlangen, ob das Herz der mittels Elektricität hingerichteten Verbrecher flimmernd abstirbt.

Untersuchungen über die Einflüsse wechselnder Temperatur an überlebenden Säugethierherzen, welche durch künstlichen Kreislauf schlagfähig gehalten wurden, haben zumal A. Waller mit W. Reid[1]) und Langendorff[2]) angestellt. Letzterer fand, dass das künstlich durchblutete Warmblüterherz (Katze) noch bei Temperaturen pulsiren kann, die zwischen 6° und 7° liegen. Eines hörte allerdings schon bei 15,5°, ein anderes bei 11° zu schlagen auf. A. Waller vermochte ausgeschnittene, durchblutete Säugethierherzen nach dreistündigem Aufenthalte in der Kältemischung durch Erwärmen wieder in's Leben zurückzurufen. Langendorff sah andererseits auf 49° C. erwärmte Herzen sich erholen. Für manche waren 45° schon letal.

Ich habe schon im Jahre 1887 die Erregbarkeit von Herzen kalter (winterschlafender) und warmer Murmelthiere bezüglich ihrer Erregbarkeit verglichen. Am 17. Februar wurde das Herz eines schlafenden Murmelthieres freigelegt, dessen Rectaltemperatur bei Beginn des Versuches + 5° betrug, am Ende des Experiments + 8°. Die Pulsfrequenz bestimmte ich auf 12 pro 1 Minute. Tetanisirende Reize grösster Intensität durch Nadeln dem Herzen zugeführt, hatten gar keine merkliche Wirkung. Der Puls blieb unverändert träge. Das ausgeschnittene, auf 25° erwärmte Herz konnte durch maximale intermittirende Inductionsströme zur Peristaltik gebracht werden, schlug aber, ungereizt, weiter, wie ein Froschherz.

Am 21. Feb. 1887 untersuchte ich das Herz eines drei Tage im warmen Zimmer gehaltenen kräftigen Murmelthiers, dessen Rectal-

1) Phil. Transact. Roy. Soc. London 1887, vol. 178 p. 215.

2) Pflüger's Archiv 1897, Bd. 66 S. 398.

temperatur 37° betrug, bei 60 Respirationen und nur 30—40 Pulsen pro 1 Min. Nach Durchschneiden der Vagi stieg die Pulsfrequenz auf 150 in 1 Min. Die gereizten Vagi hemmten das Herz. Bei kurzer Athmungssuspension und Berührung des Herzens flimmerte es etwa 2 Sec., dann begann es, bei künstlicher Athmung, wieder regelmässig zu pulsiren. Schwache tetanisirende Reize des rechten Ventrikels verursachten locales Delirium cordis, das mit den Reizen aufhörte. Starke Ind.-Str. (1000 E.) brachten das Herz zum Flimmern, das auch ohne Reiz bis zum Tode anhielt, durch Kneten nicht zu heben war.

Ein drittes Murmelthier, am 9. April 1887 operirt, mit 9° Rectaltemperatur und 14 Pulsen hatte ein für schwache intermittirende Reize unempfindliches Herz. Sehr starke Reize (von 7000 E.) beschleunigten den Puls. Als dieses Herz auf 25° erwärmt worden war (durch warme Kochsalzlösung), flimmerte es auf Berührung, erholte sich aber bald wieder.

Aus meinen Injectionsversuchen geht mit Sicherheit hervor, dass es nicht erst (wie Cohnheim annahm) der Bildung eines Giftes bedarf, welches die Muskelbahnen im Herzen schädigt, sondern dass nervöse Elemente, die nur äusserst kurze Zeit Anämie vertragen (ähnlich dem Gehirn) durch die Embolie fulminant gelähmt werden. Da nun aber auch von den kleinen peripheren Gefässbezirken aus das Flimmern der gesammten Herzkammern fast momentan ausgelöst werden kann, so muss es sich um reflectorische Vorgänge handeln.

Traube[1]) hat schon in den 60er Jahren nachgewiesen, dass Sodalösung in die Arterien gespritzt, dieselben in weitem Umfange zur Contraction bringt und dass hierdurch der Blutdruck im Aortensystem erhöht wird. Heger[2]) hat gezeigt, dass die capillaren Enden von Arterien und Venen die Gefässnervencentren reflectorisch erregen. Martin[3]) hat (1891) die wichtige

1) Gesammelte Beiträge zur Pathol u. Physiol. 1871, Bd. 1 S. 384.

2) Beiträge z. Physiologie, C. Ludwig zum 70. Geburtstage gewidmet. Leipzig 1887, S. 193.

3) Physiological Papers by H. Newell Martin. Memoirs from the Biol. Laborat. of the Johns Hopkins Univ. III, 119; 1895.

Beobachtung gemacht, dass bei beginnender Erstickung die Kranzarterien sich erweitern, während die Körperarterien sich verengen.

Wir müssen annehmen, dass auf Reizung eines Bezirkes der Kranzarterien sich das ganze Gebiet desselben verengt; jedoch scheint das Kammergefässsystem nur in lockerem Zusammenhange mit dem Vorkammersysteme zu stehen. Centripetale Gefässnervenbahnen erfordern ein Gefässnervencentrum; dieses kann ebenso wie im cerebrospinalen Gebiete mehrfach sein. Im reifen Hundeherzen scheint dieses einfache Centrum in der Herzkammerscheidewand zu liegen, da es durch den bekannten Nadelstich in solche Erregung versetzt werden kann, dass die hiernach erfolgende Anämie die Coordination der Herzpulse vernichtet.

Ich habe in Serienschnitten von Stichkanälen in der Kammerscheidewand schon seit vielen Jahren vergeblich auf Ganglien gefahndet. Jetzt hatte Herr Prof. W. His jun., der ausgezeichnete Kenner der Herznerven, die grosse Güte, die Ränder von zwei neuen Herzstichkanälen zu schneiden, zu färben und zu durchsuchen. Er fand darin Züge sympathischer Nerven, sowie vereinzelte Ganglienhaufen. Die Ganglien liegen aber, wie vorauszusehen war, subperikardial an der Oberfläche des Herzens, werden also von den oft schräg geführten, lähmenden Stichen in das Septum sicherlich meist nicht mitgetroffen.

Nachstehende Fig. 2 gibt die von Herrn Collegen, Professor Tavel hier gütigst aufgenommene Photographie eines His'schen Schnittes wieder.

Ich habe niemals behauptet, dass in der Herzkammerscheidewand Ganglien liegen. In der eingangs dieser Arbeit (Seite 530) citirten Stelle unserer Mittheilung vom Jahre 1884 bezeichne ich das Coordinationscentrum als einen »Kreuzungspunkt der Innervationswege«. Das war keine Hypothese, sondern eine Umschreibung der Beobachtung, was spätere Kritiker übersehen haben.

Erst jetzt suche ich, durch die Annahme von Gefässnervencentren im Herzen »den ruhenden Pol in der Erscheinungen Flucht«.

Freilich kann das blutleere Froschherz, ja sogar das ausgeschnittene Säugethierherz noch pulsiren. Wir wissen ja auch seit der wichtigen Untersuchung von Merunowicz (1875), dass die abgebundene ganglienfreie Froschherzspitze rhythmisch zu schlagen vermag, »dass also in dem Bereiche der Herzspitze ebensogut wie in dem des Vorhofes und der unmittelbar an der Querfurche gelegenen Kammertheile automatische Erreger des Herzschlages enthalten sind[1].« (Vgl. S. 594.)

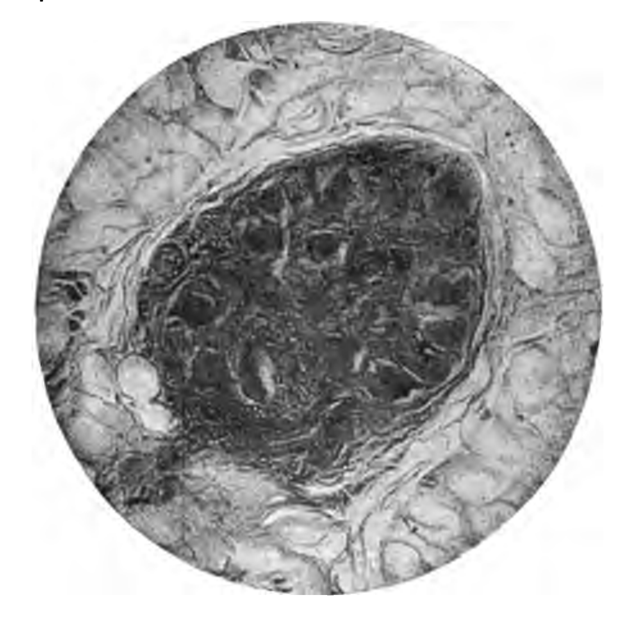


Fig. 2.
Ganglienhaufen nebst austretendem Nervenstrange aus dem subperikardialen Gewebe zunächst der Eintrittsstelle des Stichcanales an der Grenze zwischen erstem und zweitem Drittel des Septum ventriculorum eines Hundeherzens, welches durch einen Nadelstich zum letalen Flimmern gebracht worden war. In dem Herrn Prof. His gesandten Stichkanale war der mit der Nähnadel nachgezogene Faden geblieben.

Diese Versuche, bei denen ich behilflich war, haben mich dennoch niemals zur Ueberzeugung gebracht, dass die coordinirte Bewegung des normalen Herzens lediglich durch Leitungen in Muskelbahnen vermittelt wird, wie dies in neuester Zeit

1) Arbeiten aus d. physiol. Anstalt in Leipzig 1876, S. 140.

Engelmann[1]) sowie Krehl und Romberg[2]) nachzuweisen suchen. Hierauf werde ich noch ausführlich zurückkommen.

Die Frage nach der centralisirten oder diffusen Auslösung des Herzschlages ist analog der Frage nach dem Sitze der Athemcentren. In der That hat auch Langendorff in einer Reihe inhaltreicher Arbeiten die beiden nahe verwandten Themata nebeneinander behandelt und aufeinander bezogen. Da die Gehirn- und Rückenmarkscentren viel genauer zu localisiren sind als die Innervationscentren im Herzen, so kann man auf jenem Gebiete die Entscheidung leichter treffen und dann als Präjudiz für unseren Fall verwerthen.

Die Herrschaft des classischen von Legallois in den Ursprung der pneumogastrischen Nerven localisirten Athemcentrum ist ebenso angegriffen worden, wie Volkmann's Herzinnervationslehre: »dass die Ganglien nebst den sie verbindenden Nervenfäden ein zusammenhängendes System ausmachen und die materielle Unterlage für das ordnende Princip abgeben, welches die Contractionen zahlloser Muskelbündel in einer zweckmässigen Verbindung und Reihenfolge an einander kettet«.[3])

Brown-Séquard, Langendorff und Wertheimer sind die Hauptvertreter der Lehre von der »Rückenmarksathmung«. Schiff, Knoll, Gad, Heinricius, Marckwald, zumal in seinem vorzüglich orientirenden Vortrage[4]), u. A. haben Beweise dagegen gebracht. Schiff[5]) sagt recht treffend: »Die normalen

1) Beobachtungen und Versuche am suspendirten Hundeherzen. Zweite Abhandl. Onderzökingen etc. Vierde Reeks III, 1, 1894, (S. 109), u. Pflüger's Arch. Bd. 59. Hierbei möchte ich bemerken, dass Engelmann und danach Langendorff (1895 a. a. O. S. 316) die Entdeckung des »refractären Stadium« des Herzens Marey zuschreiben, während ich ein Jahr (1875) vor Marey's vorläufiger Mittheilung dies Phänomen ausführlich (in dem Ludwig gewidmeten Jubelbande) beschrieben habe. Martius hat (du Bois-Reymond's Archiv 1882, S. 545) in einer Anmerkung meine Priorität reclamirt.

2) Ueber die Bedeutung des Herzmuskels und der Herzganglien für die Herzthätigkeit des Säugethieres. Arbeiten aus d. med. Klinik zu Leipzig, herausgegeb. von Curschmann 1893. S. 13 und 78.

3) Joh. Müller's Archiv 1844 S. 429.

4) Mittheil d. Naturf.-Ges. in Bern bei J. Wyss 1889.

5) Gesammelte Beitr. z. Physiol. Bd. 1, Lausanne 1894 S. 11.

Reize der Athmung genügen nicht, die sogenannten spinalen Centren zur Bewegung anzuregen, wenn die Erregbarkeit nicht die physiologisch, normale überschreitet; und ist es, bei steigender Erregbarkeit endlich zur Bewegung gekommen, so ist sie keine coordinirte«.

Sogar Wertheimer bemerkt in Bezug auf die rhythmischen Bewegungen der Gliedmaassen ganz richtig: »Die Neigung des Rückenmarkes, nachdem es durchschnitten, d. h. von den Gehirncentra abgetrennt ist, periodische Zusammenziehungen auszulösen, findet sich, selbst, wenn diese Bewegungen normalerweise nicht vorhanden sind«.[1]) —

Muskeln vermögen aber, auch ausser anatomischer Verbindung mit dem Rückenmarke, rhythmische Bewegungen zu machen.

Schon Haller sagt zur Stütze seiner Irritabilitätslehre unter Anderem: »Intestina de corpore revulsa etiam in calidis animalibus etiam vehementius moventur, quam in ipso corpore« »Insectis .... crura resecta diu alterne laxantur et contrahuntur[2]) »Diaphragma .... eo tempore, quo alii musculi a morte quiescunt, moveri pergit«[3]). Remak[4]) gibt eine kurze Beschreibung von langsamen periodisch wiederkehrenden Zusammenziehungen. Er beobachtete solche (oft 10—39 Mal in 1 Minute wiederkehrende) Bewegungen »in dem Zwerchfelle von Kaninchen und von Schweinen, in der Herzwandung und in der Muskelwand der grossen Gefässstämme, des Herzens von Kaninchen, Schweinen, Hunden, Katzen, Hennen, Tauben, Goldammern, Hänflingen, Meisen. In dem Herzen des Flusskrebses und in dem Randmuskel des Kiemendeckels bei Knochenfischen habe ich an ausgeschnittenen Muskelstückchen, theils im frischen Zustande, theils mehrere und zwar bei Säugethieren bis 48 Stunden nach dem Tode, theils mit theils ohne Anwendung von Druck, Dehnung, kaltem Wasser eine eigenthümliche Bewegung der Muskelprimitivbündel bemerkt.«

1) Recherches expér. sur les centres respir. de la moëlle épinière 2 ème mémoire. Journ. de l'Anat. et de Physiol. 1887. p. 567.

2) Elementa Physiol. 1762. Tomus IV p. 452, 451.

3) Haller. Opera minora Tom. I 1763 p. 430.

4) Ueber die Zusammenziehung der Muskelprimitivbündel. J. Müller's Archiv 1843, S. 182.

Bei anderen Muskeln fand Remak namhafte Reize wie Druck, Dehnung, kaltes Wasser nöthig, um eine einmalige kriechende Bewegung hervorzubringen.

»An dem ausgeschnittenen Zwerchfell eines Schweines erhielt sich die Bewegung bis 4 Stunden lang. — Nach Durchschneidung der beiden nn. phrenici, sowie nach Entfernung des Gehirns und Rückenmarks beim Kaninchen zeigte sich die wiederkehrende Bewegung dennoch nach 24 Stunden. In einem Falle, wo blos der rechte n. phrenicus (beim Kaninchen) durchschnitten wurde, zeigte sich Tags darauf wider Erwarten die wiederkehrende Bewegung blos in der rechten Hälfte des Zwerchfells genau bis zur Mittellinie, nicht aber in der linken Hälfte.«

Schiff[1]) sah Vibration der Zungenmuskeln einer Seite 3 Tage nachdem er den Hypoglossus dieser Seite durchschnitten hatte. Diese Bewegungen blieben selbst noch nach 17 Minuten. Auch die tiefen Muskelschichten flimmerten, während die gesunde Seite ruhig verharrte. »Ganz ähnliche Oscillationen sieht man an der mit quergestreiften Muskeln versehenen Iris der Vögel, wenn man den N. Oculomotorius durchschnitten hat. Während die Weite der Pupille im Ganzen sich nicht ändert, sieht man an den Kreismuskeln einzelne Fasern beständig wie in schnell verschwindender Runzelung.«

Er sah bei Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden die Tasthaare und die Haare neben den Augenbrauen, deren Muskeln vom Facialis versorgt werden, vom vierten Tage nach Durchschneidung des Nerven an Monate lang beständig, selbst im Schlafe, hin- und hergehen, bis der Facialis regenerirt war.

Schiff erzählt[2]) 1849: »Bei einer jungen Katze hatte ich die Rippen mit den Intercostalmuskeln abgeschnitten und an einem Gestelle aufgehängt. Ich sah, wie durch rhythmische Zusammenziehung der Muskeln die Rippen wie Bretter eines Jalousieladens einander sich näherten und wieder herabsanken. Und alle diese Theile ... enthalten nur rothe, quergestreifte Muskeln,

---

1) Lehrbuch der Muskel- u. Nervenphysiologie. Lahr 1858, S. 178.

2) Gesammelte Beiträge zur Physiologie, Bd. 2 S. 8. Lausanne 1894.

nur breite animalische Nervenfasern und keine Ganglien in ihrer Substanz.«

Bidder[1]) hat die »Oscillationen« der Zungenmuskeln nie vor dem achten oder zehnten Tage nach Durchschneidung des Hypoglossus auftreten sehen und nahm daher an, dass die erregende Fettmetamorphose der motorischen Nerven die Bewegungen verursache, während Schiff sie der vermehrten Zell- und Kernbildung in durchtrennten Nerven zuschrieb.

Schauta[2]) beobachtete, ähnlich wie Brown-Séquard, (1862) bei zwei Kaninchen, die sieben und zehn Monate nach Ausreissen des n. facialis enthauptet worden, an vielen Gesichtsmuskeln der operirten Seite Zuckungen.

S. Mayer[3]) fand, »dass die Oscillationen der Muskeln nach Durchschneidung ihrer Nerven durch Curare nicht vernichtet werden« und nimmt an, dass diese Bewegungen durch Erregung der marklosen Nervenendorgane unterhalten werden.

»Nachdem zuerst durch die sorgfältigen und oft bestätigten Beobachtungen von Schiff eigene Bewegungen der Gefässwand in den kleinen Arterien der Ohrmuschel bekannt geworden waren und Lovén gezeigt hatte, dass Aehnliches auch an anderen Orten stattfinde, suchte man allgemein ihre Veranlassung in veränderlichen Erregungen der Gefässnerven von Seiten der automatischen und reflectorischen Centren. Ohne zu bestreiten, dass hierin für gewöhnlich eine ergiebige Quelle der rhythmisch auftretenden Arterien-Contractionen zu finden sei, haben indess später Gunning und Cohnheim am Frosch, L. Brunton an Kaninchen nachgewiesen, dass die Dazwischenkunft der nervösen Centren für die eigenen Bewegungen der kleinen Arterien nicht nothwendig sei.«[4]) A. Mosso sah »die Geschwindigkeit des Blutstromes durch die künstlich perfundirte ausgeschnittene Niere in den ersten Stunden des Ueberlebens am häufigsten und inten-

---

1) Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv 1865, S. 250.

2) Sitzungsber. d. Wiener Akad. Bd. 65 Abth. 3 S. 105.

3) Prager med. Wochenschr. 1881, No. 1 S. 11.

4) A. Mosso, Von einigen neuen Eigenschaften der Gefässwand. Ludwig's Arbeiten aus der physiol. Anstalt in Leipzig 1875, S. 168.

sivsten schwanken, aber auch in viel späteren Zeiten, zumal wenn die Niere nach einer länger dauernden Durchleitung defibrinirten Blutes aus dem Oel genommen, auf Eis gelegt und dann erst nach vielen Stunden den Durchleitungsversuchen von Neuem unterworfen war.« Selbst nach 24 Stunden liessen sich noch Zusammenziehungen erkennen.

»Die Arterien der Niere verhalten sich dem defibrinirten Blute gegenüber bald wie die des Darmes und der Haut und bald wie die der quergestreiften Muskeln, von denen sich die ersteren gegen den Eintritt des Blutes anhaltend sperren, während die der letzteren denselben ungehindert geschehen lassen.«[1])

S. Mayer hat folgendes Gesetz aufgestellt und durch Versuche gestützt: »Wenn die terminalen Nervensubstanzen einer Störung ihrer normalen Ernährung ausgesetzt werden, die eine bestimmte, für die verschiedenen terminalen Nervenapparate verschieden lange Zeitdauer nicht überschreiten darf, so beantworten sie den Wiederbeginn der normalen Ernährungsvorgänge mit der Auslösung eines mehr oder weniger intensiven Erregungsvorganges.«[2])

Hiernach beginnen viele Muskeln, welche normaler Weise nur auf nachweisbare Reize sich contrahiren, rhythmische Bewegungen zu machen, wenn ihre Nerven durchtrennt sind. Sie scheinen durch unversehrte motorische Nerven in Ruhe gehalten zu werden. Die Nerven waren also gewissermaassen Hemmungsnerven. Da die von Schiff und S. Mayer angenommenen Regenerations- oder Degenerations-Veränderungen an allen durchschnittenen Nerven auftreten, aber nur gewisse Muskeln in rhythmische Bewegungen gerathen, nachdem ihre Nerven durchtrennt sind, so kann man annehmen, dass solche Muskeln durch unversehrte motorische Nerven in Ruhe gehalten (gehemmt) werden und dass sie, von centralen Verbindungen befreit, sehr erregbar werden, so dass veränderte Gewebsflüssigkeit Bewegungen auszulösen vermag.

---

1) A. Mosso, a. a. O. S. 166.

2) Sitzungsber. d. Wiener Akad. März 1880. S. 4.

Engelmann[1]) hat in einer jüngst veröffentlichten Abhandlung »Ueber den myogenen Ursprung der Herzthätigkeit und über automatische Erregbarkeit als normale Eigenschaft peripherischer Nervenfasern« seine bisherigen Anschauungen über diesen Gegenstand wesentlich modificirt. Er sagt jetzt (S. 548): »Es ist also durchaus unzulässig, die Nerven in der von Schiff behaupteten Weise als Urheber der rhythmischen Herzthätigkeit zu betrachten. Aber damit ist nicht gesagt, dass die Nerven nicht in anderer Weise wohl als normale Erreger auftreten können.«

»Auf anatomischem Wege lässt sich eine solche Möglichkeit, wenigstens für das nicht mehr ganz embryonale Herz der Wirbelthiere, nicht widerlegen. Denn mit derselben Gewissheit, mit welcher die Abwesenheit von Ganglienzellen in vielen automatisch thätigen Theilen der Herzwand nachgewiesen werden kann, scheint, dank der verbesserten mikroskopischen Methodik die Gegenwart von Nervenfasern in allen, auch den kleinsten Stückchen der entwickelten Herzwand demonstrirbar zu sein. (Ranvier 1880, v. Openchowski, Ramon y Cajal, J. Dogiel und Tumaenzew, Smirnoff, Retzius, Berkley, Heymans et Demoor)[2]). Und dasselbe gilt, wie es scheint, für andere, periodisch-peristaltisch sich bewegende Organe (Ureter, Darm, Oviduct u. a.) erwachsener Wirbelthiere. In dieser Hinsicht ist der Standpunkt jetzt ein anderer geworden. Vor Einführung namentlich der Methoden von Ehrlich und von Golgi suchte man an vielen Stellen der genannten Organe (z. B. im Muskelfleisch der Kammerspitze) vergeblich nach Nervenfasern.«

»Indessen, wenn man jetzt mit einiger Wahrscheinlichkeit behaupten darf, dass, wenn nicht alle, so doch die meisten Muskelzellen des entwickelten Herzens, wenigstens der Vertebraten, mit Nervenfibrillen direct in Berührung stehen, so folgt

1) Pflüger's Archiv 1897, Bd. 65 S. 535.

2) Es wären u. A. auch Schweigger-Seidel (1872), Langerhans (1873), L. Gerlach und E. Fischer (1876) zu nennen gewesen, die schon mit Cohnheim's (1867) Goldmethode in J. Gerlach's u. Löwit's Modification die Nervennetze im Herzmuskel nachgewiesen haben.

daraus doch noch nicht, dass die Nervenfasern motorische Functionen haben, und im Besonderen nicht, dass sie mit Automatie begabt sein müssen. Diese letztere Annahme nämlich würde jetzt unvermeidlich sein, nachdem bewiesen ist, dass die Ganglienzellkörper nicht die Erreger der Herzreize sind, und die Annahme äusserer Einwirkungen (wie Blut, Sauerstoff, mechanische, elektrische, thermische Einflüsse) als normale Erreger der Herznerven doch offenbar jedes stichhaltigen Grundes entbehrt. Dennoch fragt es sich, ob die Möglichkeit einer automatischen Erregung motorischer intrakardialer Nervenfasern als Quelle der normalen Herzthätigkeit so ganz ohne Weiteres abgewiesen werden darf.« (S. 549.)

»Nach den Thatsachen und Ausführungen des vorigen Abschnittes dürfte die Vermuthung nicht mehr so ganz unerhört sein, dass es im entwickelten Herzen der Wirbelthiere intrakardiale Nervenfasern seien, welche in der Norm die spontanen motorischen Herzreize erzeugen und damit als die automatischen Centra der Herzbewegung functioniren.« (S. 562.)

»Soweit ich sehe, würden alle, die Entstehung der spontanen Herzreize im erwachsenen Wirbelthiere betreffenden bekannten Thatsachen mit der Annahme eines in dem hier entwickelten Sinne neurogenen Ursprungs der Herzbewegungen wohl zu vereinigen sein.« (S. 562.)

Damit hat Engelmann seine noch 1894 ausgesprochenen Ansichten »über die Leitung der Bewegungsreize im Herzen«[1]) schon wesentlich modificirt. Dort sagte er: »An dem durch Zickzackschnitte beliebig gespaltenen Ventrikel konnte sich die Contraction von jedem Stück nach jedem anderen fortpflanzen. Dies war unmöglich durch einen Nervenmechanismus zu erklären, sondern nur durch Mittheilung der Erregung direct von Muskelzelle auf Muskelzelle, nach dem zuerst für Flimmerepithelien, dann für glatte Muskeln und Nervenfasern von mir aufgestellten Princip der Leitung durch Zellcontact.«

1) Pflüger's Archiv 1894, Bd. 56 und Onderzoekingen, physiologisch Laboratorium, Utrecht'sche Hoogeschool 1894, S. 110.

Nachdem er die für reine Herzmuskelfunction eintretenden Abhandlungen von Krehl und Romberg besprochen, sagte er: »Ich glaube nicht, dass angesichts aller dieser neuen Thatsachen die alte Lehre von der Reizübertragung im Herzen durch Vermittlung von Nervenfasern und -Zellen noch für wahrscheinlich gelten darf. Dennoch scheint eine weitere Prüfung sehr rathsam. Die Anhänger der alten Lehre könnten sich darauf berufen, dass mit den Muskelbrücken auch Nerven übergehen, ... dass von den Verhältnissen des embryonalen Herzens nicht auf die im entwickelten geschlossen werden dürfe, in dem sehr wohl eine weitere Arbeitstheilung stattgefunden haben könne u. s. w.« (S. 118.)

Doch kam er in seiner vorletzten Arbeit, auf Grund von Messungen über die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung zu folgendem Schlusse: »Der Reizvorgang, welcher durch die Vorkammer nach dem Ventrikel hin fortschreitet und diesen zur Contraction veranlasst, wird innerhalb der Vorkammer durch Muskelfasern, nicht durch Nerven fortgeleitet« (S. 160), »so können es auch nur Muskelfasern sein, welche die Uebertragung des Reizes an der Kammergrenze von der einen auf die andere Herzabtheilung vermitteln«. (S. 162.)

Auf ähnlichem Standpunkte verharrt Engelmann auch in seiner letzten, oben (S. 565) citirten Abhandlung vom Jahre 1897, worin er sagt: »Dennoch scheint es mir unerlaubt, ihr (der Annahme neurogener Herzbewegung) den Vorzug vor der Annahme eines in allen Fällen rein myogenen Ursprungs der Herzbewegungen zu geben. Schon deswegen nicht, weil sie in keinem Falle im Stande ist, die Bewegung junger embryonaler und überhaupt solcher Herzen zu erklären, die wohl Muskelzellen aber sicher keine Nervenfasern enthalten. Für diese ist der myogene Ursprung soweit bewiesen, als in diesen Dingen überhaupt Beweise geliefert werden können. Da es ausserdem keinen directen Anhalt gibt für die Annahme, dass der Ursprung der Herzreize im erwachsenen Thiere ein principiell anderer sei als im embryonalen, so muss **der Hypothese der Vorzug gegeben werden, welche von allen, und nicht bloss von einem Theile**

der zu erklärenden Fälle Rechenschaft ablegt[1]). Denn während das Vorkommen manifester, gewöhnlicher, typischer Automatie in normalen peripherischen Nervenfasern nicht ganz sicher feststeht, oder doch nur eine Ausnahme zu bilden scheint, ist dasselbe bei contractilen Zellen im ganzen Thierreich sehr häufig und vollkommen erwiesen[2]).«

So ist Engelmann trotz neuer anatomischer und physiologischer Erkenntniss bei seiner alten Anschauung verblieben, wie er sie in seiner Abhandlung »Zur Physiologie des Ureter«[3]) im Jahre 1869 folgendermaassen formulirt hat: »Wir sehen, dass unter gewissen Bedingungen jedes isolirte Stückchen des Ureter im Stande ist, periodisch wiederkehrende Contractionen auszuführen, — die anatomische Untersuchung hat mit Sicherheit gelehrt, dass soche periodisch thätige Stückchen, wenn sie aus dem oberen oder mittleren Drittel des Ureter genommen sind, keine Ganglienzellen enthalten, — die unzweideutigsten Versuche haben bewiesen, dass motorische Nervenfasern bei den Bewegungen solcher Stückchen ganz unbetheiligt sind, aus dem einfachen Grunde, weil sie fehlen[4]). Diese drei Thatsachen zusammengenommen liefern den Beweis, dass die Muskelsubstanz in sich selbst alle Bedingungen für das Zustandekommen periodischer Thätigkeit enthält, mit anderen Worten, dass sie automatisch erregbar ist.« (S. 291.) »Die Einreihung der glatten Musculatur unter die Zahl der automatisch erregbaren Gebilde kann nichts Befremdendes haben, seit wir so viele contractile Elemente kennen, welche in sich selbst den Anstoss zur Bewegung produciren. Man braucht nur an die vielen Arten amöboider Zellen zu denken, bei denen dies der Fall ist. Noch

1) Diese Stelle habe ich durch den Druck auszeichnen lassen. (Kr.)

2) Pflüger's Archiv 1897, Bd. 65 S. 563.

3) Pflüger's Archiv Bd. 2.

4) Nach Protopopow's gründlicher, bei Dogiel gemachten Untersuchung (Pflüger's Archiv 1897, Bd. 66 S. 1—113) finden sich Nerven, Nervenzellen und Ganglien in allen Schichten des Ureters. Die Nerven sind über die ganze Länge vertheilt, die Nervenzellen und Ganglien findet man vorzugsweise an seinen Enden.« »Für regelrechte Harnleiterthätigkeit ist die Unversehrtheit seiner am Nierenende befindlichen Nerven . . . unumgänglich nothwendig.« (S. 110.)

mehr Analogie bieten vielleicht die regelmässig periodisch sich zusammenziehenden glatten Muskelzellen, welche die Wände des Herzschlauches von ganz jungen Wirbelthierembryonen bilden. Hier ist, wie man namentlich bei den so durchsichtigen Embryonen von Fischen in der zuverlässigsten Weise constatiren kann, nichts von Ganglien und Nervenfasern im Herzen zu bemerken, und doch pulsirt auch das ausgeschnittene oder mit Nadeln herausgerissene Herz noch weiter.« (S. 292.)

Engelmann hat dann (1875) »das erste Auftreten von Doppelbrechung und Contractilität« auch im embryonalen Hühnchenherz untersucht. »Schon im Laufe des zweiten Tages[1]) der Bebrütung, wenn mit dem Auftreten der Herzhöhle und des ersten Blutes die periodischen Zusammenziehungen eben begonnen hatten, waren die dickeren der netzweise zusammenhängenden Muskelbälkchen, die man dann schon findet, deutlich, wenn schon schwach doppelbrechend[2]).« (S. 457.)

»Erst bei Herzen vom dritten bis vierten Tage der Bebrütung fingen Querstreifen an, merkbar zu werden.« (S. 458.)

Er fand auch bei der Untersuchung sich entwickelnder Infusorien die neugebildeten Wimpern vom ersten Augenblicke ihres Sichtbarwerdens doppelbrechend und contractil. Samenfädenköpfe fand er freilich doppelbrechend, obwohl sie unbewegt sind. (S. 454.)

Er unterscheidet dann in der Muskelfaser »die contractilen, doppelbrechenden Theilchen von der isotropen reizleitenden Substanz: ein Gebilde, das in physiologischer Hinsicht von einem Nerven nicht wesentlich abweichen würde«. (S. 462.)

Wir sehen also, dass Engelmann seit 28 Jahren für die myogene Natur der Herzbewegung auf Grund allgemein ver-

1) Pflüger's Archiv 1875, Bd. 11.

2) Prévost u. Lebert (Ann. d. sciences nat. 1844 (Zool.) Vol. 1 p. 143) fanden, dass das Herz anfänglich (nach 36stündiger Bebrütung) nur oscillirende Bewegungen macht, welche peristaltischen Bewegungen der Eingeweide ähnlich sind. (Froriep's neue Notizen, Juni 1844.) Preyer, Physiologie des Embryo S. 27 ff., sowie in dessen Sammlung physiologischer Abhandlungen: R. Wernicke, Zur Physiologie des embryonalen Herzens S. 3.

gleichender biologischer Analogien durch viele sehr sorgfältige Versuche und scharfsinnige Ueberlegungen eingetreten ist.

Es ist darum nicht zu verwundern, dass er auf Experimente und Auseinandersetzungen, welche von seinem Wege abführen, nicht gern Rücksicht nimmt.

Wenn wir aber seinen Analogieschlüssen folgten, so wären wir genöthigt, auch für das Herz die allgemeinen Definitionen von Erregbarkeit und Reizleitung gelten zu lassen, welche wir für das wenig differenzirte Protoplasma von Thieren und Pflanzen annehmen.

Wir verdanken W. Kühne's »Untersuchungen über das Protoplasma und die Contractilität«[1]) chemische, histologische und physiologische Kenntnisse von den wunderbaren Körpern, deren normaler Bestand das Leben bedingt.

Der 20jährige Doctor der Chemie begann vor 40 Jahren im Laboratorium von Claude Bernard die seinem Lehrer Woehler gewidmeten »Myologischen Untersuchungen«[2]), um »den durch die Muskelbewegung bewirkten Stoffwechsel in seiner Beziehung zur Leistung des Thierleibes näher zu erforschen, in der festen Ueberzeugung, dass zur gedeihlichen Entwickelung der Physiologie die chemische Untersuchung mit dem physiologischen Experimente Hand in Hand gehen müsse« (Vorrede).

»Das Protoplasma der Pflanzenzellen und alle jene breiigen Massen, die wir als contractile Substanzen zu bezeichnen pflegen, zeigen in ihrem chemischen Verhalten eine unverkennbare Aehnlichkeit untereinander sowohl, wie mit dem Inhalte der Muskelfaser. Man mag einen Unterschied zwischen geformten contractilen Substanzen und ungeformten festhalten und dabei zwei grosse Gruppen scheiden, solche, welche nur kleine einfach lichtbrechende Körnchen enthalten und solche, welche doppeltbrechende Disdiaklasten enthalten, immer wird man anerkennen müssen, dass die eigentliche Grundsubstanz, in welcher die kleinen, festen Körper eingebettet liegen, in beiden Gruppen

---

1) Leipzig, Verlag von W. Engelmann 1864.

2) Leipzig, Veit & Co. 1860, sowie in Reichert's u. du Bois-Reymond's Archiv 1859, S. 834.

einige Eigenschaften besizt, die wir in der Muskelsubstanz und in den contractilen Theilen aller Thiere und selbst der Pflanzen wiederfinden«[1]).

In dem Abschnitte, der »die Bewegungserscheinungen in den Zellen der Staubfadenhaare von Tradescantia virginica« behandelt, sagt Kühne, »dass wir es in vielen Pflanzenzellen mit einer Erscheinung zu thun haben, die nur verstanden werden kann, wenn wir sie als eine mit den Bewegungen der niederen Organismen sehr ähnliche, wenn nicht identische auffassen« (S. 92). Aber der scharf kritisirende Forscher findet z. B., dass sich Protoplasma der Tradescantia von anderen contractilen Substanzen dadurch unterscheidet, dass es durch Veratrin nicht vergiftet, und erst bei 45° wärmestarr wird (S. 100).

Seine »Myologischen Untersuchungen« schloss er mit dem Satze: »Die Bewegungen der Sarkode und die Flimmerbewegung nebst derjenigen der Samenfäden sind durchaus von den wahren Muskelbewegungen zu trennen. Die letztere muss dagegen als ein Attribut aller thierischen Wesen, vom Menschen bis auf die Infusorien hinab, betrachtet werden«. Damals hatte er ausser den mit muskelartigen Gebilden versehenen Vorticellen nur Seewasser-Amoeben auf ihre Reizbarkeit genauer untersucht, die zwar lebhafte spontane Bewegungen machten, aber gegen alle Reizmittel (selbst Salzsäure von 1 % Veratrin und Rhodankalium) so indifferent blieben, dass er diese Amoeben nicht zu den thierischen contractilen Substanzen zählen mochte. Die im Süsswasser von Berlin reichlich gefundene Amoeba diffluens war reizbar, ähnlich wie die »Muskelsubstanz«. Es genügt oft ein einziger schwacher Oeffnungsinductionsschlag, um das Thier für längere Zeit zu den lebhaftesten wälzenden und kriechenden Bewegungen anzutreiben« (Protoplasma S. 32). Ein starker Oeffnungsinductionsschlag macht die Amoebe kugelförmig. Nur ganz allmählich kehrt sie zu den schwachen, trägen, unregelmässigen, automatischen Formveränderungen zurück. Die Meerwasser-Amoeben starben bei 35°, die Süsswasser-Amoeben erst bei 40°, einzelne Theile ihres Protoplasmas

1) Unters. über d. Protoplasma, Leipzig 1864 S. 1.

erst bei 45° (S. 44). Bei 35° gerathen die letzteren in »Wärmetetanus«; Veratrin tödtet sie. Salzsäure von 0,1 % reizt erst, tödtet dann.

Vorsichtig hütet er sich vor unberechtigten Verallgemeinerungen auch in Betreff der Bewegung von glatter und Herz-Musculatur. In seinen »Untersuchungen über Bewegungen und Veränderungen der contractilen Substanzen« sagt er: »Die Lehre von der Muskelbewegung dürfte ... kaum in das Schiff'sche Modell hineinzuzwängen sein. Viel eher wäre es denkbar, dass die von Ludwig beschriebenen localen, andauernden Contractionen an den glatten Muskeln der Därme und des Magens eine passende Stütze für die Muskel-Irritabilität liefern könnten, wenngleich der Entdecker dieser Thatsache zu vorsichtig war, dies selbst durchzuführen. Offenbar liegt die Idee Ludwig's den Anschauungen Schiff's zu Grunde; der Letztere hätte aber nur daran denken sollen, dass bei den glatten Muskeln kein continuirlicher Zusammenhang der contractilen Substanz existirt, und dass dort sehr wohl die Nerven als einzige Vermittler der Fortpflanzung für die Contraction angesehen werden können.«[1])

Wenn wir die Sonderheiten der Vorgänge bei Erregung und Bewegung contractiler Gebilde als unerheblich ansehen, so kommen wir zu Verallgemeinerungen, vor denen der Botaniker Julius Sachs in seinen »Vorlesungen über Pflanzenphysiologie«[2]) warnt. Er beschreibt: die Kältestarre und die Wärmestarre, Dunkelstarre, vorübergehende Starre durch chemische Einflüsse, Narkosen, Reiz und Lähmung durch elektrische Einwirkung und sagt weiter: »Die Reizfortpflanzung ist besonders leicht bei den Mimosen zu beobachten. Reizt man z. B. an einem mit 5—6 Blättern besetzten Mimosenspross, etwa vermittelst des heissen Focus einer Brennlinse, irgend eines der kleinen Theilblättchen eines Blattes, so schlagen sich nach und nach alle übrigen Theilblättchen desselben Blattes zusammen, nach einiger Zeit krümmt sich auch das grosse Bewegungsorgan an der Basis des Hauptblattstieles und wieder nach einigen Secunden geht die Reizwirkung auf das nächstbenachbarte Blatt, dann auf ein folgendes über u. s. f. bis

1) Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv 1859, S. 640.

2) Leipzig, Verlag von W. Engelmann 1887, S. 614 ff.

endlich alle Blätter des Sprosses die Reizbewegung gemacht haben, was freilich nur dann geschieht, wenn sich eine Mimose im Zustande höchster Reizbarkeit befindet.«

Burdon-Sanderson hat im Jahre 1873 die elektrischen Erscheinungen am Dionäablatte entdeckt, und nachgewiesen, dass, gleichwie an reizbaren Organen der Thiere, jeder auf elektrische oder mechanische Reizung erfolgenden Schliessbewegung der Blätter eine elektrische Veränderung vorausgeht. Später[1]) fand er, dass der positive Actionsstrom frühestens 0,03″ nach der Reizung anfängt, diese elektrische Veränderung sich mit einer Geschwindigkeit von etwa 200 mm in 1 Secunde fortpflanzt, die mechanische Bewegung nach etwa 1—1,5 Secunden latenter Reizzeit beginnt, und dass die Reize sich summiren, wenn sie in weniger als 0,4 Secunden Intervall wiederholt werden.

»Als eine eigenartige Kategorie von Reizerscheinungen können wir die zahlreichen periodischen Bewegungen im Pflanzenreiche betrachten: bei ganz constanten äusseren Bedingungen«[2]) (S. 619).

»Wir befinden uns hier auf einem noch sehr dunklen Gebiete der Wissenschaft und in solchen Fällen ist es oft schon ein Gewinn, die allergröbsten Irrthümer vermeiden zu können; ein solcher würde aber entschieden in der Annahme liegen, als ob periodische Erscheinungen nothwendig durch periodisch wechselnde Ursachen hervorgerufen werden müssen — ein Irrthum, der, wie es fast scheint, die ganze Litteratur dieses Gebietes beherrscht« (S. 620).

Als charakteristisch für alle Reizerscheinungen bezeichnet er die »Disproportionalität zwischen Reizwirkung und Reizursache« (S. 607).

Solche Vorgänge existiren aber auch in der anorganischen Natur.

So sagt Gmelin[3]) »das Jodquecksilber (HgJ_2) krystallisirt bei gewöhnlicher Temperatur in rothen quadratischen, dagegen

1) Philosophical Transactions of the Royal Society, Part I, 1882 und Bericht im Biolog. Centralblatte Bd. II No. 16.

2) Sachs, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie.

3) Handbuch d. Chemie 1843, Bd. 1 S. 95, angeführt von Sachs, a. a. O. S. 611.

bei Sublimation aus hoher Temperatur in rhombischen Tafeln gelb. Die rothen werden bei jedesmaligem Erwärmen gelb, bei Erkalten wieder rot. Die durch Sublimation erhaltenen gelben Krystalle bleiben beim Erkalten unverändert, aber bei Reibung oder Berührung färbt sich der berührte Punkt roth, und diese Färbung pflanzt sich unter einer Bewegung, wie wenn die Masse belebt wäre, durch den ganzen Krystallhaufen fort. Es bleibt hierbei die äussere Form der gelben Krystalle erhalten, während die Molecüle die Lage des anderen Krystallsystemes annehmen. Dieselben werden bei jedesmaligem Erwärmen gelb, bei Erkaltung wieder roth«.

G. Haberlandt hat die merkwürdige Entdeckung gemacht, dass die Reizfortpflanzung in den Blattstielen von Mimosa pudica in einem besonderen Gewebesysteme geschieht und hat die Fortpflanzungsgeschwindigkeit auf 8,5 mm pro Secunde bestimmt[1]). Eine hochinteressante Analogie mit den Vorgängen im Herzen, wo Bewegungs- und Reizleitungsorgane eng verbunden sind, finden wir in der unten citirten Pflanzenanatomie von Haberlandt (S. 477).

Er sagt dort: »Nicht immer sind im pflanzlichen Organismus jene Gewebe und Elementarorgane, in welchen ein äusserer Reiz einen bestimmten Vorgang, gewöhnlich eine Bewegung auslöst, zugleich auch die den Reiz aufnehmenden, oder reizpercipirenden Apparate. Schon bei einzelligen Pflanzen kann in dieser Hinsicht eine mit räumlicher Trennung verbundene Arbeitstheilung Platz greifen«. »Bei den höher entwickelten, vielzelligen Pflanzen kommt es sogar sehr häufig vor, dass die Reizperception in anderen Theilen erfolgt als in jenen, welche die Reizbewegung vollziehen«. »So wurde bereits von C. Darwin gefunden und später von Rother bestätigt, dass das positiv heliotropische Scheidenblatt verschiedener Graskeimlinge an seiner Spitze für den Lichtreiz besonders empfindlich ist, während die durch diesen Reiz veranlasste heliotropische Krümmung im unteren Theile des Blattes oder (wie bei den Paniceen) im Hypokotyl erfolgt«[2]).

1) Das reizleitende Gewebesystem der Sinnpflanze. Leipzig 1890.

2) Haberlandt Physiologische Pflanzenanatomie, 2. Aufl. Leipzig, bei W. Engelmann 1896, S. 484-487.

»In diesen und anderen Fällen sind die der Reizperception dienenden Theile des betreffenden Organs nicht ausschliesslich für diese Function eingerichtet, sie dienen auch anderen Aufgaben, und es dürfte daher sehr schwer, wenn nicht unmöglich sein, bestimmte histologische Merkmale dieser Theile mit ihrer Function als reizpercipirende Apparate in Beziehung zu bringen. Die Beziehungen zwischen Bau und Function werden sich hier in den meisten Fällen auf die reizempfängliche Structur des Protoplasmas beschränken. Bisher ist bloss eine Kategorie von Reizen bekannt, das sind die mechanischen Stoss- und Berührungsreize, deren Perception bei manchen Pflanzen durch Organe erfolgt, die ausschliesslich diesem Zwecke dienen, und die man sonach direct den Sinnesorganen der Thiere, speciell den Tastorganen, zur Seite stellen darf.«

»Das Empfindungsvermögen der Ranken kennzeichnet sich nach den eingehenden Untersuchungen Pfeffer's[1]) dadurch, dass zur Erzielung einer Reizung in der sensiblen Zone der Ranke directe Punkte beschränkter Ausdehnung gleichzeitig oder in genügend schneller Aufeinanderfolge von Stoss oder Zug hinreichender Intensität betroffen werden müssen.«

Also auch in der Pflanzenwelt strebt man danach, die Substrate für verschiedene Functionen zu differenziren; und in den höchstorganisirten Thierclassen sollten wir das Princip der Arbeitstheilung wieder verschleiern?

Engelmann beobachtete (1881) Bewegungen von Euglena viridis und »Bacterium photometricum«, sobald sie belichtet wurden und schliesst daraus auf »Licht und Farbenperception« solcher niederster Organismen.

Graber (1882) bemerkte, dass augenlose Thiere und auch geblendete Salamander und Küchenschaben das Dunkel suchten und rothes Licht dem blauen vorzogen.

Engelmann fand auch (1884), dass, wenn er Hautstellen von Fröschen besonnte, in deren lichtdicht verschlossenen Augen die Retinalzapfen sich verkürzten.

---

1) Untersuchungen über Reizbarkeit der Pflanzen. Leipzig 1873.

Brücke hatte dagegen nachgewiesen, dass die Hautpigmentzellen, zumal beim Chamäleon, durch Belichtung gelähmt, durch chemische, mechanische, elektrische Hautreize und auch durch starke Reize des Centralnervensystems contrahirt werden, geradeso wie Kühne (1864) das Zellprotoplasma der Hornhaut erregen konnte durch Reizung seiner Nerven.

J. von Uexküll mahnt neuerdings[1]): »bei denjenigen niedersten Thieren, die keine Sinnesorgane zu besitzen scheinen und die nur auf allgemeine Protoplasmareize antworten« ... »die speciellen Einrichtungen aufzusuchen, welche adaequate Reize zu allgemeinen Protoplasmareizen umwandeln«.

Solche Aufgabe stellt uns das schlagende Herz. Geradeso wie die dunkle Vorstellung einer »Automatie« unserem Causalbedürfnisse zuwider ist, so dürfen wir die Leitung der Erregung im coordinirt pulsirenden Herzen nicht dem auch ungeordnet zuckenden Muskelbalkenwerke zuweisen. Ich war ja früher (1874) mit Stirling selbst bemüht, an der ganglienfreien Herzspitze »das charakteristische Merkmal der Herzmuskelbewegung« aufzufinden. Bowditch's Entdeckung, dass der Umfang der Herzmuskelzuckung unabhängig ist von der Intensität des erregenden Inductionsstroms, schied dies Gebilde von den übrigen quergestreiften Muskeln. Wir bestätigten Bowditch's Gesetz und erklärten seine scheinbaren Ausnahmen. Wir zeigten länger als ein Jahr vor Marey's ähnlicher ersten Publication, dass das Herz nicht zu jeder Zeit erregbar ist. Unser gesperrt gedruckter Hauptsatz[2]) lautet: Werden die Contractionen vom Herzen in Zeitintervallen verlangt, welche grösser sind, als die seinem jeweiligen Beweglichkeitszustande entsprechenden Pulsperioden, so lösen verhältnissmässig schwache Reize unfehlbar Zusammenziehungen aus; treffen mässige Antriebe das Herz vor Beendigung seiner Pulsperiode, so bleiben sie effect-

1) Diese Zeitschrift 1895, Bd. 32 S. 559.

2) Beiträge zur Anat. u. Physiol. als Festgabe Carl Ludwig gewidmet von seinen Schülern. Leipzig 1874, S. 181. Der hier citirte Satz ist auch in du Bois Reymond's Archiv 1879 S. 380 abgedruckt.

los.« Die Dauer der Unerregbarkeit nach jedem Pulse wächst mit der Abkühlung.

In Uebereinstimmung mit diesem rhythmischen Charakter des Herzmuskels konnten wir nachweisen, dass das Herz nicht tetanisirt werden kann[1]) (a. a. O. S. 183 u. ff.).

Bowditch's »Treppe«, d. h. die Eigenheit der rhythmisch gereizten Herzspitze: — nach Minuten langen Ruhepausen mit niedrigeren Pulsen zu beginnen, als sie zuvor geendet, dann aber immer umfangreichere Pulsationen zu machen — erklärten wir durch Ernährungsvorgänge im Herzmuskel. Deshalb richtete ich die Perfusionsmethode ein und wir erkannten (a. a. O. S. 204) das Herz als einen Motor, der »fast augenblicklich zur Leistung fähig, sobald er gespeist ist«. »Es stellt seine Leistung gänzlich ein, sobald ihm die Speise entzogen wird, zehrt also nicht vom eigenen Stoffe.« Auch ruhend alterirt es seinen Inhalt und ist daher, ohne Zufuhr, bei Neubeginn seiner Thätigkeit nicht im Vollbesitze seiner Leistungsfähigkeit.

Trotzdem hat Engelmann seit 1892, nach Gaskell's Vorgange (1882) seine »Beobachtungen und Versuche am suspendirten Herzen« (meist am ausgeschnittenen, d. h. am blutleeren Froschherzen) angestellt. Engelmann sagt: »Vielleicht der Hauptvorzug dieses Verfahrens scheint mir in der Leichtigkeit und Sicherheit zu liegen, mit welcher, ohne jedes Erfordernis experimenteller Virtuosität, unter allen Umständen, selbst bei den verschiedensten Individuen, wesentlich identische Kardiogramme erhalten werden[2]).«

---

1) Diese Entdeckung schreibt Engelmann (Pflüger's Archiv Bd. 56, abgedr. in Onderzök. im physiol. Laborat. Utrecht 1894, S. 109) Ranvier zu, während dieser an dem von Engelmann angeführten Orte (Leçons d'anatomie générale, Paris 1880, p. 48) sechs Jahre nach Veröffentlichung unserer eben citirten Herzarbeit sagt: »Le courant que nous employons suffirait amplement à tétaniser un muscle de la vie animale, et cependant le coeur ne répond à son excitation que par des secousses isolées. Mais si nous augmentons encore l'intensité du courant, *le coeur aussi entre en tétanus,* et la courbe enregistrée est alors très analogue à la courbe que présentent en pareil cas les muscles rouges.»

2) Bei dieser Gelegenheit möchte ich eine historische Notiz berichtigen, welche Hjalmar Oehrwall in seiner inhaltreichen Arbeit über »Erstickung

Engelmann hat (1894) in seiner »zweiten Abhandlung«, betreffend »Beobachtungen und Versuche am suspendirten Herzen«

---

und Wiedererweckung des isolirten Froschherzens« (Skand. Arch. f. Physiol. 1897, Bd. 7 S. 232) gemacht hat. Er beschreibt seine »Vorbereitung des Froschherzens« und sagt dabei: Hierauf werden erst die beiden Venae cavae sup. unterbunden, wobei man mit grossem Vortheil die zu diesem Zwecke eigens construirten, krummen, geschäfteten Nadeln anwenden kann, die Ludwig eingeführt hat.« Dazu fügte er folgende »Anmerkung«: Ludwig hielt diese Nadeln von wesentlichem Nutzen für die Präparation. Er äusserte darüber eines Tages: Man hat soviel mit Kronecker's Doppelcanüle gearbeitet, meistentheils deshalb, weil es so bequem ist, das Präparat auszuführen: nur die Canüle einzuführen und zuzuschnüren; während man die Präparation des ganzen Herzens mit zwei Canülen misslich fand. Wir hatten aber zu der Zeit nicht die krummen geschäfteten Nadeln.« — Mein verehrter schwedischer Herr College muss unseres Meisters Bemerkungen missverstanden haben, denn:

1. Die Präparation des Froschherzens zur Durchleitung desselben wurde anfänglich mit zwei Canülen (in Vena cava und Aorta) ausgeführt in Ludwig's Anstalt von Cyon (1866) und von Coats (1869); später in Fick's Laboratorium von Blasius (1872); sodann von Marey (1873). Ludwig selbst schlug erst im Jahre 1871 Bowditch vor, die Froschherzspitze zu untersuchen; hierzu verfuhr dieser so, dass er »von dem Vorhofe des ausgeschnittenen Froschherzens aus eine Glascanüle in die Höhle des Ventrikels schob und etwa an der Grenze seines oberen Drittels die Wand desselben auf dem Röhrchen festband.« Auch Luciani untersuchte, auf Ludwig's Rath (1872), das auf eine Canüle gebundene Froschherz (Kammer, nebst verschieden grossen Stücken der Vorkammern). Erst im Jahre 1874 experimentirte ich in Gemeinschaft mit W. Stirling am Froschherzen, in welches wir die »Perfusionscanüle« einführten. Zum Studium der einfachen Herzspitze konnte man doch nicht 2 Canülen brauchen.

2. Es ist keineswegs so leicht, die nothwendigerweise weite Doppelcanüle in eine kleine Froschherzkammer einzuführen. Häufig genug spannt sich ein Klappenzipfel über die Canülenmündung, so dass die Perfusionsflüssigkeit nicht in die Herzspitze fliessen kann Um die Einführung zu erleichtern, hat Williams auf die Perfusionscanüle ein dünnes einfaches Endröhrchen setzen lassen Dadurch ist sie aber, wie A. White (d. Zeitschr. 1896) nachgewiesen hat, unbrauchbar geworden, das Herz völlig auszuwaschen.

3. Als ich im Jahre 1868 nach Leipzig kam, fand ich dort krumme Nadeln mit Stiel in der Form von Arterienhaken mit Oehr vor, und änderte dieselben derart ab, dass ich den Haken mit Oehr senkrecht zu dem Stiele abbiegen liess und zwar bei einer Anzahl nach links, bei anderen nach rechts. Dieses Modell der »Umstechungsnadeln« ist in Cyon's Atlas zur Methodik (Taf. I No. 6) abgebildet. Ich brauchte diese Nadeln gelegentlich meiner Versuche über Ermüdung und Erholung, um in die Bauchaorten und Bauchvenen meiner Froschmuskelpräparate Glascanülen einzubinden. Zuweilen verwendete ich auch die Art. und Vena iliaca einer Seite, also Gefässe, die erheblich enger waren als die Cava und Aorta.

die Leitung der Bewegungsreize im Herzen studirt[1]). Er behandelt zunächst den »Einfluss des Blutstroms auf die Dauer des Intervalls zwischen Vorhofpuls und Kammerpuls. Er sagt (S. 126): »Bei andauernder Circulation bleiben die . . . Kardiogramme viele Stunden lang vollkommen identisch. Alsbald aber treten Aenderungen ein, wenn das Herz kein Blut mehr empfängt. Gleichviel ob die Pulsfrequenz sich ändert oder nicht: das Intervall A_s—V_s fängt an zu wachsen, während die Grösse der Contraction, namentlich von V_s, abzunehmen pflegt. Je schneller das Herz blutleer wird, um so rascher erfolgen diese Aenderungen. Schliesslich fängt der Ventrikel an auszusetzen und folgt nur jeder zweiten A_s eine V_s, mitunter auch steht V bei fortklopfendem A auf längere Zeit still. Ehe es soweit kommt, pflegt A_s—V_s auf ein Vielfaches der normalen Dauer gewachsen zu sein, bisweilen auf das 10- bis 20fache. . . .«

»Noch schneller pflegen sich — wegen des rascheren und vollständigeren Blutverlustes — die im Vorstehenden geschilderten Aenderungen nach dem Ausschneiden des Herzens zu entwickeln. Sie haben also im Herzen selbst ihren Ursprung, nicht in Aenderung äusserer Nerveneinflüsse. Dass es sich um einen directen Einfluss des Blutes handelt, zeigt sich auch darin, dass durch Bespülen des Herzens mit sauerstoffhaltigem Blut das verlängerte Intervall A_s—V_s sich wieder verkürzen lässt, selbst wenn es schon auf die vielfache Dauer seines Anfangswerthes gewachsen war. Ja es kann auf diesem Wege das schon ganz geschwundene Leitungsvermögen wieder hergestellt werden.« Es »äussert sich der Einfluss des Verblutens in gleicher Weise, wenn das Herz durch künstliche, z. B. elektrische Reize, vom Vorhof aus in regelmässiger Pulsation erhalten wird«.

1) Onderzökingen; Vierde Reeks III, 1, S. 126, auch Pflüger's Archiv 1894, Bd 56. — K. Kaiser (d. Zeitschr. 1894 Bd. 32 S. 4) bemerkt: Engelmann's »Ableitung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit aus der Differenz der Latenzzeiten ist in der Anwendung auf das Herz falsch, weil die Latenzzeiten in viel höherem Grade durch die verschiedene und wechselnde Erregbarkeit der Reizstellen bestimmt werden, als durch ihre Entfernung vom Ventrikel.«

Um diese Fehlerquelle möglichst unschädlich zu machen, empfiehlt er (die von E. Weber in die Physiologie eingeführte) »streng symmetrische Anordnung der Versuche«.

Weshalb hat er nicht die so sichere und bequeme Ludwig'-sche Methode künstlichen Kreislaufes angenommen?

Er sagt (a. a. O. S. 111): »Mit Nervenleitung unvereinbar war auch die sehr geringe nur nach Millimetern statt nach Metern zu berechnende Geschwindigkeit, mit welcher man in jenen Schnittversuchen der Contraction durch die Herzmuskulatur fortschreiten sah«. — In seiner Mittheilung: »Ueber die Leitung der Erregung im Herzmuskel«[1]) gesteht er dagegen zu: »Die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung im Herzen ist unter normalen Bedingungen so gross, dass alle Stellen sich scheinbar gleichzeitig (gesperrt vom Ref.) zusammenziehen. Dieser Schein kann noch nach Spaltung der Kammer in mehrere Stücke bestehen, doch nur bei sehr frischen, kräftigen Herzen. In der Regel ist nach der Operation, besonders wenn das Leitungsvermögen der Brücken sich erst nach einiger Ruhe wieder herstellte, und immer im späteren Verlaufe des Versuches, das wellenförmige Fortschreiten der Contraction ohne Weiteres deutlich . . .«

»Mit Hülfe eines Viertelsecunden schlagenden Metronoms wurde die mittlere Leitungsgeschwindigkeit an 10—15 cm langen, durch passende Einschnitte in die Kammer hergestellte Muskelstreifen im Maximum etwa gleich 30 mm in 1 Sec., gewöhnlich nur etwa 10—20 mm gefunden. Natürlich liegen diese Werthe weit unter der normalen Höhe (gesperrt vom Ref.)« . . .

»Bei den warmblütigen Thieren wird die Untersuchung durch das schnelle Sinken der Erregbarkeit . . . erschwert«.

A. Waller und W. Reid haben am frisch ausgeschnittenen Säugethierherzen die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Errregung in der Herzkammer bis 8 m pro 1 Sec. gefunden.[2])

Engelmann klagt noch an vielen Stellen seiner Abhandlung vom Jahre 1894 über Schädlichkeiten, welche auch im An-

1) Pflüger's Archiv 1875, Bd. 11 S. 479 u. 480.

2) Philosoph. Transact. of the Royal Soc 1887, Vol. 178 p. 230.

fange der Versuchsreihen abnorm kleine Werthe der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Erregung ergeben (z. B. a. a. O. S. 158).

Sein Schluss, dass nur Muskeln die Erregung so langsam leiten können, wie es im Herzen geschieht, ist daher nicht zwingend, zumal z. B. die sicher nachgewiesene nervöse Leitung in den Schluckwegen noch langsamer erfolgt als im geschädigten Herzen.

Die gründlichen, erfolgreichen Untersuchungen von Wilhelm His jun. über die Entwickelung des Herznervensystems bei Wirbelthieren[1]) lehrten: »Die erste Anlage der Herzganglien beim Hühnchen findet sich am sechsten Tage der Bebrütung«. »Es schlägt aber bereits von der 36. Stunde an. »Das Herz des Menschen entwickelt sich bis zur vierten Woche, ohne dass ein Nerv, eine Ganglienzelle in oder an ihnen zu finden wäre.» »Es sind sympathische Ganglienzellen, welche gleichsam an der Spitze der vorwachsenden Nerven marschiren; auch später wandern . . . ausschliesslich sympathische Ganglienzellen in das Herz ein.« »Die Herzganglien sind durchaus sympathisch«. »Die Sympathicusganglien gehören . . . nach den entwickelungsgeschichtlichen Thatsachen zum Gebiete der hinteren Wurzeln. Alle Nervenfasern der hinteren Wurzeln aber, ihre Ganglienzellen, ihre Endorgane sind noch nach den allgemeinen Anschauungen sensibel. Also müssen auch die Sympathicusganglien zum sensiblen System gehören.«

Freilich sagt Gustaf Retzius[2]): »Der Typus der sympathischen Ganglienzellen ähnelt in frappanter Weise demjenigen der grösseren Ganglienzellen der Centralorgane, z. B. denen der Vorderhörner des Rückenmarks«. »Vom siebenmonatlichen Hunde habe ich eine Gruppe von Ganglienzellen abgebildet, an welchen der Unterschied des typisch gestalteten Achsencylinders von den verästelten Protoplasmafortsätzen klar vorliegt. Ebenso sieht man

1) Abhandl. d math.-physischen Classe d. k. sächs. Ges. d. Wiss. 1891, Bd. 18 No. 1 und Beiträge zur Herzinnervation von W. His u. E. Romberg in Curschmann's Arb. a. d. med. Klinik zu Leipzig 1893.

2) Sep.-Abdr. aus Biolog. Untersuch. Stockholm 1892, N. Folge III, 7, 8, S. 57 u. 58.

hier, dass die Protoplasmanetze mit ihren knotigen Endverästelungen die . . . Zellenkörper anderer Ganglienzellen umstricken.«

Auf dem embryologischen Fundamente haben His jun. zumal aber Romberg und Krehl die »Automatie des Herzmuskels« construirt und alle Nerven des Herzens zu sensiblen gestempelt. »Für motorische Eigenschaften der Sympathicusganglien überhaupt scheinen die Experimente J. N. Langley's und W. Lee Dickinson's zu sprechen«, doch zweifeln R. u. K. die Beweiskraft derselben an. Langley zeigte dem III. Physiologencongresse zu Bern (1895) in schönem, interessantem Experimente an einer Katze, dass Reizung der »postganglionären« sympathischen Fasern der Sacralnerven die Haare in einem kleinen bestimmten Hautgebiete aufrichtet, Reizung der »präganglionären« Fasern, zwischen Rückenmark und sympathischem Ganglion) in einem weiteren Gebiete die Haare sich sträuben lässt.

Welchen Schluss dürfen wir von den Erscheinungen im embryonalen und fötalen Leben auf die Functionen des fertigen Thieres ziehen?

Nach Preyer's Zusammenstellungen[1]) ergeben sich folgende Sätze:

1. »Der Fötus bewegt seine Arme und Beine lange vor dem Beginn der 16. Woche, wahrscheinlich lange vor der 12. Woche.«

2. »Reife Früchte ohne grosses und kleines Gehirn können lebend geboren werden und ihre Glieder bewegen; auch können sie athmen, wenn die Medulla oblongata vorhanden ist.«

3. »Reife Früchte ohne Gehirn und ohne Medulla mit Rückenmark können zwar lebend geboren werden, aber nicht athmen. Dass sie die Extremitäten bewegen, ist wahrscheinlich.«

4. »Die ersten Gliederbewegungen Neugeborener sind unabhängig von dem Zustandekommen der Lungenathmung und stets abhängig vom Rückenmark.« »Wenn nun der normale Fötus lange vor der Ausbildung seines Grosshirns sich bewegt und hirnlose Früchte sich ebenso bewegen können, so ist der Schluss

1) Specielle Physiologie des Embryo 1885, S. 439.

nahe gelegt, dass auch beim reifen Neugeborenen und ganzen Säugling die Bewegungen der Gliedmassen ohne Bethätigung des Gehirns stattfinden, wie bei den von Goltz des Grosshirns beraubten erwachsenen Thieren und zum Theil bei der mikrocephalen Becker.«

Nach den fundamentalen Untersuchungen von Flechsig[1]) »ist mit grosser Wahrscheinlichkeit die Bildung der Pyramiden ungefähr auf die Mitte (bis Ende?) des fünften Monats zu verlegen«. »Die Markumhüllung fällt gegen das Ende des neunten Monats.«

»Nachdem die Sinnesleitungen des Kindes bis zu deren Rinden-Organen fertig gestellt sind, beginnen von da aus neue Bahnen sich in umgekehrter Richtung zu entwickeln. Die einen dringen gegen die niederen Hirnregionen, zum Theil auch direct gegen das Rückenmark hin vor, gegen die Ursprünge der Bewegungsnerven — und so bewaffnet sich eine innere Sinnesfläche nach der anderen mit Leitungen, welche feinabstufbare Willensimpulse auf die motorischen Apparate, auf die Muskeln der peripheren Sinneswerkzeuge übertragen, allen voran der Tastsinn, welchem sich auch beim Menschen nahezu eine Viertelmillion isolirter Leitungen (Pyramidenbahnen) zur Verfügung stellen, um die tastenden Hautflächen zu bewegen.«[2])

Alex. Westphal hat in einer gehaltvollen Abhandlung[3]) vor einigen Jahren nachgewiesen, dass ganz allgemein die peripheren Muskelnerven erst in späten Entwickelungsstufen der Kinder sich ausbilden.

»In gewissen frühen postembryonalen Stadien nimmt eine Anzahl Axencylinder durch Osmiumsäure eine grünliche Färbung an, statt des gewöhnlichen weisslichen oder grauweisslichen Farbentons« (S. 72).

---

1) Die Leitungsbahnen im Gehirn und Rückenmark des Menschen. Leipzig 1876, S. 193.

2) Paul Flechsig, »Gehirn und Seele«. Rectoratsrede. Leipzig 1894, S. 14.

3) Die elektr Erregbarkeitsverhältnisse des periph. Nervensystems des Menschen in jugendl. Zustand und ihre Beziehungen zu dem anatom. Bau desselben. Archiv f. Psychiatrie Bd. 26 H. 1.

»Es findet eine fortschreitende Entwickelung im Bau der peripherischen Nervenfaser von der Geburt an statt. Dieselbe ist in erster Linie an die Ausbildung der Markscheide geknüpft ... Mit der Ausbildung der Markscheide Hand in Hand geht die Entwickelung aller übrigen histologischen Elemente der Nervenfaser«.

»Im zweiten und dritten Lebensjahre steht die Entwickelung der Markscheide, sowie der gesammten peripherischen Faser dem ausgebildeten Zustand der erwachsenen Faser sehr nahe, hat denselben aber noch nicht völlig erreicht« (S. 73).

»Bedeutend spärlicher sind die Unterschiede, welche sich zwischen dem Muskelsystem in frühen jugendlichen Stadien und den Muskeln Erwachsener auffinden liessen« (S. 74).

A. Westphal ergänzte durch diese anatomischen Befunde eine Entdeckung seines Vaters Carl Westphal im Jahre 1886, derzufolge »zur Erregung der Muskeln Neugeborener viel stärkere Inductions- und galvanische Ströme erforderlich waren, als beim Erwachsenen«.[1]) Die Muskelzuckung ist träger. Soltmann[2]) fand sie bei jungen Thieren analog der bei sehr ermüdeten Muskeln beobachteten.

Schon bei 5 Wochen alten Kindern sah A. Westphal die gleiche Reaction auf elektrische Reizung wie bei Erwachsenen. Ausserdem machte er die Beobachtung, das junge Kinder (etwa bis zur dritten Woche) so starke faradische und galvanische Ströme, wie sie für Erwachsene völlig unerträglich sind, nicht empfinden.

In einer späteren Arbeit fand A. Westphal[3]), dass die Gehirnnerven ihre Entwickelung in der neunten bis zehnten Woche nach der Geburt fast gänzlich abgeschlossen haben, den spinalen Nerven dieser Zeit also weit voraus sind.

So sehen wir parallel der Nervenentwickelung die Functionen der Muskeln und Haut sich ausbilden.

---

1) Die elektrische Erregbarkeit der Nerven und Muskeln Neugeborener. Neurol. Centralblatt 1886, S. 16 und Ges. Abhandl. II S. 833.

2) Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1879, S. 308.

3) Ueber d. Markscheidenbildung d. Gehirnnerven d. Menschen. Archiv f. Psychiatrie 1897, Bd. 29 S. 44.

Verhält sich nun das embryonale (ganglienfreie) Herz dem ausgebildeten functionell so vollkommen gleich, dass man mit Romberg und Krehl, Engelmann und Muskens alle Nerven im Herzen als centripetale ansehen muss, die lediglich dienen, um Reflexe »in den grossen Nervencentren, wahrscheinlich in der Medulla oblongata«[1]) auszulösen?

Fano, der mit so grossem Eifer und Erfolge seit 12 Jahren die Lebenserscheinungen des embryonalen Herzens studirt hat, zieht aus seinen ersten Beobachtungen folgenden Hauptschluss: »L'eccitabilità nei primi stadii dello sviluppo è molto depressa, e va man mano aumentando col progressivo aumentare dello sviluppo embrionale«.[2])

Fünf Jahre später beschreibt er die Pulsation der Herzen von Hühnerembryonen vom zweiten bis dritten Bebrütungstage folgendermaassen: »Dans un coeur à peine extirpé de l'organisme et fonctionnant, on observe, quand il est robuste, une contraction forte qui se produit en même temps dans toute la masse auriculaire et qui se transmet de même, ou avec un léger retard, au ventricule. Ce dernier se contracte plus lentement, moins énergiquement, et présente une forme de mouvement peristaltique (gesperrt Kr.) qui se répand de son extrémité veineuse à son extrémité artérielle«.[3])

Noch einen interessanten Unterschied zwischen embryonalen und ausgebildeten Herzen hebt Fano hervor: »Ein embryonales Herz in den ersten Tagen der Entwickelung kann ganz gut grobes Stossen und Ausschneidung ertragen, weil es sehr wenig erregbar ist, während ein entwickeltes Herz sogleich nach der Ausschneidung zu schlagen aufhört, denn seine Erregbarkeit wird durch die Entwickelung sehr vergrössert.[4])

Auch gegen elektrische Reize fand Fano das embryonale Herz sehr indolent. Er musste dann Inductionsströme zur Reizung verwenden, welche an den Fingerspitzen unerträglich

---

1) L. J. J. Muskens, Pflüger's Archiv 1897, Bd 66 S. 350.

2) Lo Sperimentale, Firenze 1885, Febbrajo e Marzo p 26.

3) Archives Italiennes de Biol. 1890, Tom. XIII S. 399.

4) Centralblatt f. Physiol. 1889, Heft 14.

waren (a. a. O. S. 415). Die Kammer ist bis zum dritten Tage der Bebrütung erregbarer als die Vorkammer. Später werden die Unterschiede weniger merklich.

His jun. erklärt diese Differenzen durch Aenderung der Muskelstruktur. Er sagt[1]: »Zwischen dem vierten und fünften Tage ändert sich auch die Muskelwand des Herzens. Diese bisher bläschenförmigen Zellen nehmen fibrilläre Structur an, und auf der Innenwand der Kammer treten in netzartiger Anordnung die Trabekel hervor«.

»Von diesem Zeitpunkte an ändert sich auch der Charakter der Herzcontraction. Bisher verlief sie in Form einer peristaltischen Welle mit gleichförmiger Geschwindigkeit über den ganzen Herzschlauch. Nun beginnt sie an den Hohlvenen, geht mit geringer Verzögerung auf den Vorhof über, dann contrahirt sich, wiederum nach einer Pause, der ganze Ventrikel auf einmal, und schliesslich läuft die Bewegung peristaltisch am Aortenbulbus aus. Es verläuft somit am fünften Bruttage die Contraction in derselben Weise wie beim ausgewachsenen Fisch und Frosch.«

Dr. Bottazzi[2], ein Schüler von Fano bemerkte, dass bei embryonalen Herzen (von 6 Tagen) antiperistaltische Bewegung häufig ist; ferner sah er, dass schwache mechanische oder chemische Insulte das embryonale Herz lähmen (p. 82).[3]

His jun. hat (a. a. O. S. 28 u. 29) gefunden, dass 1 Tropfen einer 1 proc. Muscarinlösung das embryonale Hühnchenherz (2—6 Tage alt) für längere Zeit lähmt. Nach 2 oder 3 Tropfen kann der Stillstand durch Atropin nicht aufgehoben werden. Der separirte Vorhof konnte erst durch »grosse Mengen von Muscarin« zum Stillstand gebracht werden. »Atropin in 1 bis 5 proc. Lösung auf den Gefässhof applicirt, verändert die Schlag-

---

1) Die Thätigkeit d. embryonalen Herzens. Curschmann's Arbeiten aus der med. Klinik zu Leipzig 1893, S. 189.

2) Sullo sviluppo embrionale della funzione motoria negli organi a cellule muscolari. Pubblicazioni del R Istituto di studi sup. prat. e di perfezionamento, Firenze 1897, p. 81.

3) Diese Angabe widerspricht einigermaassen der oben angeführten von Fano.

zahl nicht in merklicher Weise. Auf das freiliegende Herz angewandt, bewirken 1—2 Tropfen 1 proc. Lösung Stillstand.«

Abgekühlte Herzen sind »gegen die Einwirkung auch sehr concentrirter Giftlösungen unempfindlich«.

»Muscarin, Atropin und Digitalin üben ihre zerstörende Wirkung in höherem Maasse auf den Ventrikel aus; von Nicotin scheint es, als ob es den Vorhof früher zum Stillstand bringe, als den Ventrikel.«

»Das Auftreten der Ganglien im Herzen verändert dessen Eigenschaften nicht merklich. Wenigstens verhält sich das Herz eines Hühnchens vom 7. Tage ebenso wie eines vom 5.« (S. 30)

Pickering[1]) hat in einer Reihe wichtiger Arbeiten, in denen er auch das historische Material gründlich und gewissenhaft verarbeitet hat, die functionellen Eigenheiten embryonaler Herzen untersucht. Er meldet: Krukenberg (1880), sowie Kobert (1886) haben schon angegeben, dass Muscarin wie Atropin das embryonale Hühnerherz nicht beeinflussen, wohl aber das Herz des eben ausgekrochenen Hühnchens. Hiermit übereinstimmend fand Pickering, dass Muscarin und Atropin in mässiger Concentration den Schlag des embryonalen Herzens nicht ändern.

Er hält es nach seinen ersten Versuchen für annehmbar, dass Atropin und Muscarin auf die feinen Nervenenden im Herzmuskel wirken, nicht auf diesen selbst (1893). Seine zweite Untersuchung führt ihn zu dem Schlusse: »The depressing action of muscarin nitrate on hearts of chick-embryos is typically, exhibited, when the age of the embryo is over 200 hours. It is shown to a lesser degree in embryos aged from 170 to 190 hours; and in one case a slight cardiac depression (4 beats per minute) was observed in an embryo aged 160 hours. On younger embryos this drug has no depressing action on the heart rhythm.«

»The dose requisite to induce a »muscarin stoppage« decreases with the age of the embryo. Thus 0,5 mg was necessary

1) Observations on the Physiology of the embryonic heart. Journ. of Physiol. 1893, Vol. XIV p. 383—466. Further Experiments on the embryonic heart. Journ. of Phys. 1895, Vol. XVIII p. 470—483. Experiments on the hearts of mammalian and Chick-Embryos. Journ. of Phys. 1896, Vol. XX p. 165—222. Collected Papers of the Physiol. Labor. in Kings College 1897.

for a 185 hr. embryo 0,1 mg for a 200 hr. embryo and nearly 0,075 mg for a 250 hr. embryo. With a 150 hr. embryo 0,9 mg had no action.«

»Atropin sulphate will only partially restore the cardiac rhythm of embryos whose hearts have been stopped by muscarin, but if the depressing action of the muscarin has not gone so far as to induce stoppage, a subsequent application of atropin sulphate may almost completely restore the cardiac rhythm.« (1895. l. c., p. 483.)

»Muscarin nitrate and atropin sulphate exhibit their typical antagonistic action on both earlier and later mammalian embryos. In this respect there is marked difference from the action on earlier chick-embryos.« — (1896. l. c., p. 218.)

Bottazzi tadelt die Vergiftungsexperimente von His und will diejenigen von Pickering nicht berücksichtigen, »weil sie sich auf Herzen von 2—3 Tage[1]) alten Embryonen beziehen und keine Pulscurven enthalten« (a. a. O. p. 101). Im Literaturverzeichnisse citirt er alle auf sein Thema bezüglichen Arbeiten von Pickering, erwähnt aber dessen zahlreiche und genaue Versuchsprotokolle mit genauen Pulsfrequenzzahlen nicht, während er selbst für die Wirkung mässiger Muscarin- und Atropindosen nur 1 bis 2 kurze Curvenstücke ohne Zeitmarken gibt. Als verdünnte Lösungen braucht er solche von 0,5 ‰ und 0,33 ‰; Pickering wandte Lösungen von 0,15—0,2—0,25—0,3—0,5—0,75—1—1,5—1,75—2—2,5—5—7,5—9‰ an. Bottazzi's Pulscurven muscarinisirter Herzen beziehen sich auf zwei Embryonen von resp. 14 Tagen und 19 Tagen, die Curven des atropinisirten auf einen Embryo von 13 Tagen. Pickering machte Angaben über muscarinisirte Herzen im Alter von 120, 130, 150, 160, 170, 180, 185, 190, 195, 198, 200, 206, 208, 210, 215, 218, 220, 250, 280 Stunden, also von 5 bis 11½ Tagen. Bottazzi verwendet also ältere Herzen als Pickering und doch findet er Muscarin ohne Wirkung oder gar beschleunigend. Er sagt: »Ma nemmeno in queste esperienze, ripetute in vari modi, variando la diluzione

1) Pickering hat Herzen im Alter von 120 bis 280 Stunden, d. h. 5 bis 11½ Tagen untersucht.

del veleno etc., ebbi risultati positivi: o non si modificò punto il ritmo e la frequenza delle pulsazioni, o queste divennero di poco più frequenti« (l. c. p. 110).

Roy und Adami[1]) fanden, dass nur die Vorhöfe des ausgebildeten Säugethierherzens von Muscarin völlig gelähmt werden, die Kammern aber schlagfähig bleiben.

Gaskell[2]) hat den Satz aufgestellt: »Muscarin does not act as an excitant to inhibitory mechanisms, but as a depressant to motor activity.« (p. 408.) Seine originellen Experimente und geistvollen Entwickelungen, zumal über die Bedeutung des Herzvagus, haben der Pharmakologie des Herzens eine neue Richtung gegeben.

Sollen die epochemachenden Arbeiten von Schmiedeberg und seinen Schülern über die Wirkung der Herzgifte, zumal des Muscarin und Atropin, welche die Arzneimittellehre und die Physiologie verfeinert haben, nur noch historische Bedeutung behalten?

Schmiedeberg definirt in seinem »Grundrisse der Arzneimittellehre«[3]) die Wirkungen des Atropin und Muscarin auf die Innervation des Herzens folgendermaassen: »Am Herzen lähmt das Atropin nach kleineren Gaben nur jene Vorrichtungen, die bei Reizung des peripheren Vagusstumpfes und an Fröschen auch des Herzvenensinus einen diastolischen Stillstand oder wenigstens eine Pulsverlangsamung mit Verstärkung der diastolischen Stellung des Herzens herbeiführen. Es gelingt dann durch kein Mittel, weder durch jene Reizungen, noch durch das Muscarin, auch nur die geringste Andeutung der sogenannten Hemmungswirkung zu erzielen. Dabei verhält sich das Herz im Uebrigen völlig wie ein normales.« Der Vagustonus wird aufgehoben.

»Das Muscarin verursacht an denselben peripheren Organtheilen, die durch das Atropin gelähmt werden, eine hochgradige,

1) Philos. Transact. Royal Soc. 1892, Vol. 183 p. 199.

2) On the Action of Muscarin upon the heart and on the electrical changes in the non-beating cardiac muscle etc. Journ. of Physiology 1887, Vol. VIII p. 404.

3) 2. Aufl. Leipzig 1888, S. 66, 71, 72 u. 73.

von keiner Lähmung unterbrochene Erregung. Diese ist an den Hemmungsvorrichtungen des Froschherzens so stark, dass ein vollständiger diastolischer Stillstand des letzteren, wie bei Vagusreizung eintritt, der aber anhaltender als bei dieser ist. Das Herz gelangt aber nur dann unter dem Einfluss des Muscarins in den Zustand der völligen Ruhe, wenn die Herzmuskulatur sich nicht aus irgend einem Grunde im Reizzustande befindet, sondern die Pulsationen bloss von den motorischen Ganglien vermittelt werden.«

»Eine Lähmung der Vagusfasern selbst verursachen Pilocarpin und Nicotin ebensowenig wie irgend ein anderes Gift. Ihre Angriffspunkte an den Hemmungsvorrichtungen liegen daher zwischen den eigentlichen Fasern und jenen Theilen, auf welche das Muscarin seinen erregenden, das Atropin den lähmenden Einfluss ausübt. Grössere Gaben von Pilocarpin lähmen schliesslich das Herz selbst.«

Gaskell dagegen, der den Herzrhythmus nicht für neurogen, sondern für myogen hält, meint, dass Muscarin die Kraft und Leitungsfähigkeit der Herzmuskeln mindert oder aufhebt und hierdurch hemmt. Atropin wirke stärkend (a. a. O. S. 409). Solches beoachtete auch schon Bowditch (1871) an der Froschherzspitze. Nach einer Untersuchung von Cushny[1]) wirkt Muscarin nur auf ganglienhaltige Theile des Wirbelthierherzens, nicht auf Muskeln.

Lauder-Brunton bekennt sich in seinem ausgezeichneten Handbuche der allgemeinen Pharmakologie und Therapie[2]) zu Gaskell's Lehre. Er beleuchtet dem Leser die verschlungenen Wege des Gebietes, auf dem Pharmakologie und Physiologie in einander greifen und legt in einigen Sätzen die Streitpunkte klar. Er sagt:

»Eine grosse Anzahl derselben (Herzarzneimittel), vor allem Atropin, Curare, Coniin und Nicotin haben, wenn sie in den Kreislauf injicirt werden, die Eigenschaft, den hemmenden Ein-

1) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. 1893, Bd 31 S. 432.

2) Nach der 3. Auflage des englischen Originals übersetzt von J. Zechmeister. Leipzig 1893, S. 342.

fluss der nervi vagi, soweit er den Grad des Rhythmus betrifft, vollständig aufzuheben, so dass, wenn man ihre Fasern reizt, das Herz nicht stillsteht und sein Puls nicht verlangsamt, sondern beschleunigt wird.«

»Diese Gifte kann man wieder in 2 Classen eintheilen:

1. Atropin und die ihm verwandten Stoffe, 2. Curare, Coniin, Nicotin etc. Diese 2 Classen haben die übereinstimmende Eigenschaft, den hemmenden Einfluss der N. vagus aufzuheben, so dass Reizung seines Stammes nicht mehr Stillstand oder Verlangsamung der Herzthätigkeit hervorruft. Sie unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf den Stillstand infolge Reizung des venösen Sinus. Atropin und die demselben verwandten Stoffe hindern jede Hemmung welche eintritt, wenn der venöse Sinus gereizt oder Muscarin direct auf das Herz gebracht wird. Diese Wirkung trifft hauptsächlich den Rhythmus der Herzthätigkeit; denn Muscarin ist noch im Stande, die Kraft der Contractionen herabzusetzen, nachdem Atropin angewendet worden ist.«

»Gifte der zweiten Classe hindern nicht den Stillstand des Herzens infolge einer Reizung des Sinus; sie stellen sich auch dem Muscarin nicht in den Weg, wenn er die Herzschläge hemmt. Dieser Antagonismus zwischen Atropin und Muscarin wurde bis jetzt mit der Voraussetzung erklärt, dass Muscarin einen kräftigen Reiz auf die Hemmungscentren im Sinus oder Vorhof ausübt, während Atropin auf dieselben lähmend wirkt.«

»Diese 2 Classen stimmen auch darin überein, dass sie die Beschleunigungsnerven des Herzens unbeeinflusst lassen.«

»Diese complicirten Wirkungen sind nach der gewöhnlichen Hypothese sehr schwer zu erklären. Noch wunderbarer ist, dass, obgleich Atropin und Muscarin so deutlich entgegengesetzte Wirkungen haben, beide darin übereinstimmen, dass sie schliesslich Lähmung der Hemmungsfunction des Vagus herbeiführen.« (S. 343).

Durch ein sehr instructives Schema verdeutlicht Brunton die Wirkungen der Herzgifte, setzt aber dann hinzu, dass Schmiedeberg's Hypothese »in der Zeit, in welcher sie an

der äussersten Grenze der Complication angelangt war, einer anderen Platz gemacht hat, welche sich gerade durch ihre ausserordentliche Einfachheit auszeichnet«.

»Es ist wahrscheinlich, nahezu sogar sicher, dass . . . das ganze Gewirr motorischer Hemmungs- und Beschleunigungsganglien, Vagusendigungen und Zwischenfasern einfach sich selbst in eine Frage gegenseitiger Beziehungen zwischen der Frequenz, dem Rhythmus und der Leitungsgeschwindigkeit in den betreffenden Muskelfasern, Nervenganglien und Nervenfasern auflöst«. (S. 348.)

Die Eintheilung dieser »Beziehungen« ist nun freilich ebenfalls ausserordentlich schwer und willkürlich.

Auch Brunton gesteht zu: »Die Thatsachen liegen in Bezug auf die Leitung der Reize wahrscheinlich so, dass letztere unter günstigen Verhältnissen durch das Muskelgewebe allein vom Sinus zum Ventrikel übertragen werden können; unter gewöhnlichen Bedingungen jedoch, zum Theil wenigstens, von den Nerven übernommen werden.«

»Im gegenwärtigen Stadium unserer Wissenschaft ist es schwierig, die Function der Herzganglien vollkommen sicher festzustellen; ich denke aber, wir dürfen wirklich annehmen, dass sie zwei Functionen erfüllen:

1. Sie rufen die rhythmischen Pulsbewegungen des Herzens hervor, wenn die Muskelfaser allein, obgleich sie zu unabhängigen Pulsationen befähigt ist, sie unter den gegebenen Bedingungen nicht zu Stande bringt;

2. Sie empfangen und übertragen Reize von einer Höhle des Herzens auf die andere und verhindern auf diese Weise den Eintritt von Störungen an der Vereinigungsstelle der Höhlen und demzufolge unregelmässige Thätigkeit, welche sich geltend machen kann, wenn die Reize nur durch die Muskelfaser fortgepflanzt werden.« (S. 357).

Bei Betrachtung der Vaguswirkung stellt sich Brunton auch wieder auf den soliden Boden anatomischer Sonderung.

»Der Vagus enthält Beschleunigungs- und Kräftigungsfasern, welche vom Sympathicus stammen, sowie von den Rückenmarks-

anhängen ausgehende und sensorische Fasern, welche dem eigentlichen nervus vagus angehören. Die Erscheinungen, welche in Folge der Reizung des Vagusstammes eintreten, werden je nach dem gegenseitigen Verhältnisse dieser Fasern, welche er enthält, und je nach der Thätigkeit jeder einzelnen Art im Augenblicke der Reizung wechseln«.

Wir erkennen aus vorstehenden Beweisführungen hervorragender Vertreter der Lehre von der myogenen Natur des Herzschlages, dass wesentlich von drei Standpunkten aus die Erscheinungsreihen beurtheilt werden.

Der erste dient der vergleichend biologischen Betrachtung, welche sich darauf stützt, dass rhythmische Bewegungen im Thier- (und Pflanzen-) Reiche existiren, ohne so complicirte Einrichtungen, wie man sie im Herzen fand und nothwendig erachtete.

Der zweite Standpunkt liegt auf embryologischem Gebiete. Von dorther wird ausgeführt, dass die Function des Herzens existire, bevor die dafür nothwendigen nervösen Bildungen vollendet seien, die man für die rhythmische Bewegung verantwortlich macht.

Auf den dritten Standpunkt werden die Pharmakologen geladen.

Wir haben gesehen, dass die Analogieschlüsse der ersten Reihe zur Annahme führen müssten, dass auch viele Gliedermuskeln zu ihrer normalen Bewegung keiner Nerven bedürfen. Biedermann hat überdies die Anomalien solcher rhythmischer Contractionen beschrieben.[1])

Die Ausführungen der Embryophysiologen haben gelehrt, dass mit der Entwickelung des Herzens sich seine Function ändert, und dass zur Zeit, wo die Herznerven sich bilden, die Reaction auf Herznervengifte merklich wird.

Die toxikologischen Untersuchungen, welche die bisher gültigen Vorstellungen beseitigen sollen, führen zu so subtilen Unterscheidungen in Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit der Herz-

1) Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. zu Wien 1880, Nov., Bd. 82.

muskeln und zumal zur Annahme so tiefgreifender Unterschiede zwischen Kammer- und Vorhofmuskulatur, dass auch Brunton den Ganglien und Nerven noch Auslösungs- und Leitungsfunctionen zuschreibt.

Wie verhält sich denn aber die ganglienfreie Froschherzspitze unter normalen Bedingungen?

Bernstein[1]) hat den (S. 559) erwähnten Versuch von Merunowicz modificirt. Er zeigte, dass, wenn man ein Froschherz in der normalen Blutcirculation lässt und nur die Herzspitze mittels feiner Pincette von der Basis abquetscht, danach es wieder freilässt, die Spitze dauernd in Ruhe bleibt, während die Basis weiterpulsirt.

Bowditch[2]) sah so abgepresste Herzspitzen in Fröschen, welche die Operation überlebten, bis 3 Wochen schlaglos bleiben.

Bernstein zieht aus seiner Beobachtung den Schluss, »dass unter normalen physiologischen Bedingungen in der Herzkammer des Frosches keine automatische Erregung stattfindet«. Kaninchenblut, womit Merunowicz die Herzkammer füllte, enthalte chemisch wirkende Erreger, während Froschblut indifferente Füllflüssigkeit sei.

Dem analog ist wohl auch ein Hunde- oder Katzenherz mit perfundirten Coronararterien anzusehen, denn das geschlagene Blut, auch der gleichen Species, ist nicht indifferent.

Goltz ist bekanntlich »die uralte Annahme als die wahrscheinlichste erschienen, welche in dem bewegten Blute und zwar in chemischen Eigenthümlichkeiten desselben den Reiz sieht, welcher die bewegenden Organe des Herzens anregt«[3]).

Nach Kaiser[4]) »beruht die rhythmische Thätigkeit des Herzens auf der regelmässigen Unterbrechung der von den excitomotorischen, im Sinus gelegenen Ganglien continuirlich ausgehenden Erregung. Diese Unterbrechung geschieht durch Interferenz mit

1) Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876, S. 386.

2) Journal of Physiology, 1878—79, Vol. p. 105.

3) Ueber die Bedeutung der sogenannten automatischen Bewegungen des ausgeschnittenen Froschherzens. Virchow's Archiv, 1861, Bd. 21, S. 212.

4) Diese Ztschr. 1893 Bd 30 S. 316.

Erregungen, welche durch Contraction des Herzmuskels selbst ausgelöst werden. Vermittelt wird diese Interferenz durch die von mir (Kaiser) als reflectorische Hemmungsganglien bezeichneten nervösen Apparate.«

Meltzer[1]) hat versucht, die rhythmischen Bewegungen im Thierkörper (zunächst Athmung und Herzschlag) »physiologisch« folgendermaassen zu erklären: Die ausgelöste Function (Inspiration, Systole) selbst reize zwei antagonistische Mechanismen, von denen der hemmende während der Reizung überwiegt, der erregende nachwirkend eintritt, wenn der kurze Hemmungseffect vorüber gegangen ist, so dass also die zwei Phasen nacheinander, dem gleichen Reiz folgen, wodurch ein sich selber regulirender Wechsel zwischen Contraction und Erschlaffung unterhalten wird.«

Das grosse Räthsel der Herzpulsation wird wohl noch eine Weile der Lösung harren. Alle Erklärungen, welche eine Art Selbststeuerung zu Grunde legen, passen nicht zu der Thatsache, dass (wie in Luciani's periodisch gruppirten Pulsen) das Herz auch nach längerer Ruhe, ohne äusseren Antrieb zu schlagen beginnt, geradeso wie nach Marckwald's Erfahrungen, die Athmungsbewegungen, auch ohne Lungenspannung (bei geöffnetem Thorax) normal rhythmisch ablaufen.

Langendorff[2]) hat gefunden, dass künstlich durchströmte Herzen (von Katzen, Hunden und Kaninchen) nicht flimmern oder wogen, wenn er die Zufuhr längere Zeit (10 Minuten) absperrt, sondern dass hierdurch die Pulse nur sehr klein werden, aber nach neuer Blutdurchleitung sich schnell wieder kräftigen. Er schloss daraus, dass in den anämisirenden Versuchen von v. Bezold, Cohnheim u. v. Schulthess-Rechberg, Porter u. A. mechanische Insulte bei der Ligatur oder bei der Injection das Flimmern verursacht hätten.

Vielleicht hat ihn nachträglich mein dem Physiologencongresse (1895) demonstrirter Versuch (s. oben S. 552), den er (wie Herr

1) Verhandl. des X. intern. med. Congresses zu Berlin 1894. On the Self-Regulation of Respiration, New-York, Med. Journ., Jan. 1890. On the Self-Regulation of the Beat of the Heart. New-York, Med. Journ., May 1893.

2) Pflüger's Archiv 1895, Bd. 61 S. 322.

Tigerstedt) mit anzusehen die Güte hatte, überzeugt. Ein Stich mit Pravaz'scher Spritze in einen peripheren Kranzaderast dürfte doch wohl nicht als tödtlicher mechanischer Insult gelten.

Ich habe bei meinen Versuchen, das in der Kammerscheidewand verborgene Centrum zu treffen, oft 20 und mehr Stiche in Hundeherzkammern gemacht, ohne die Coordination der Pulse zu stören. Wenn der erste Stich traf, so flimmerte das Herz sogleich. Noch weniger dürfte wohl Durchfrieren der vorderen Coronararterie nahe ihrem Ursprung aus der Aorta, oder Abkühlen des Herzens auf 26° bis 27° als eine Verletzung der Herzmusculatur anzusehen sein.

Es ist keineswegs nöthig die Coronararterien zu durchbluten, um das flimmernde oder ruhende Herz wieder coordinirt schlagen zu machen. Es genügt, wie ich mit Herrn Schmey schon 1884 gezeigt habe, (s. oben S. 531) das gelähmte Herz auszuschneiden; dann pulsirt es im Ganzen oder in Stücken auf Reiz oder spontan.

C. Ludwig hat die Physiologie der »überlebenden« Organe begründet.

Ueberlebende Drüsen secerniren nicht oder mangelhaft und perfundirte Muskeln arbeiten und athmen in vieler Beziehung anders als normal ernährte. Jedenfalls ist ein Herz, das flimmernd abgestorben ist und dann überlebend wieder zu schlagen beginnt, nicht einem normal fungirenden gleich zu achten. Ich habe bei einem Hunde die durch intermittirende Inductionsströme gelähmten Herzkammern durch Massage während künstlicher Athmung 1/2 Stunde lang lebhaft flimmern gesehen, indessen die Vorhöfe pulsirten. Als die Ventrikel ausgeschnitten auf dem Teller lagen, machten sie noch einige schwache Pulse.

Die Vorbedingung für das Flimmern ist ein ziemlich hoher Grad der Erregbarkeit des Herzens. Einem Hunde wurde aus einer Carotis Blut entleert, während gleichzeitig durch eine Vena jugularis physiologische Kochsalzlösung in's Herz floss. Nachdem 400 ccm Blut entleert und etwa 500 ccm Salzwasser infundirt waren, begann das Herz zu flimmern — aber nur

für etwa 10 Secunden, dann war es gelähmt und konnte auch durch Massiren zu keiner Bewegung mehr veranlasst werden.

Wenn man einen Hund ersticken lässt, so schlägt sein Herz immer schwächer und bleibt endlich (zuweilen erst nach 15 Minuten) dunkelblauroth in maximaler Diastole ruhig. Wenn man es jetzt (während künstlicher Athmung) massirt, so fängt es in vielen Fällen wieder an, sich zu bewegen, aber in fibrillären Zuckungen.

Diese Erscheinungen lassen sich nicht wohl anders erklären als durch die Annahme, dass die normalen Herzpulse durch coordinirende Erregungen nervöser Organe vermittelt werden, die fibrillären Zuckungen aber durch directe Muskelerregung zu Stande kommen. Die myogene Pulstheorie scheint mir damit nicht vereinbar. Auch die Thatsache, dass acute Anämie von Warmblüterherzen nicht zwei Secunden vertragen wird, sondern gewissermassen apoplektisch wirkt, spricht für ausserordentlich empfindliche nervöse Elemente, welche die normale Coordination vermitteln. Da nun aber das überlebende, durchblutete oder langsam absterbende Herz wieder coordinirt zu schlagen beginnen kann, so muss man annehmen, dass grade so wie in der Froschherzspitze ein vicariirend eintretendes Nervennetz durch starke Reize in Function gesetzt wird.

Dieses Netz scheint aber nicht in allen Herztheilen gleichmässig erregbar zu sein. Folgende Notizen aus unseren Versuchsprotokollen vom Jahre 1884 mögen dies erläutern:

Einem tief narkotisirten und curarisirten Hunde wurde das noch schlagende Herz ausgeschnitten. Darauf wurde die Herzspitze, etwas mehr als $^2/_3$ der Ventrikel enthaltend, von der Basis abgetrennt. Beide Theile der Kammern lagen ruhig, beantworteten aber jeden Anstoss mit einem Pulse. Nach drei oder vier mechanischen Reizen fingen beide Theile an zu schlagen; der obere Theil blieb nach ungefähr 1 Minute wieder ruhig, beantwortete sodann aber noch jeden mechanischen Reiz mit einer geordneten Contraction. Das untere Stück pulsirte regelmässig weiter. Darauf wurde dies längs halbirt und jede Hälfte pulsirte über 1 Minute sehr kräftig. Als nun aber durch jedes

Stück noch ein Querschnitt gelegt war, hörten bei allen die spontanen Bewegungen auf.

Einem kräftigen Hunde wurde schnell das ganze Herz ausgeschnitten; sodann wurden mit scharfem Rasirmesser die Ventrikel quer durchtrennt, so dass die Spitze ²/₃ derselben enthielt. Beide Stücke flimmerten sehr energisch. Nach 2 Minuten hört das obere Stück zu flimmern auf und fängt an, kräftig zu pulsiren. Die Schläge wurden allmählich seltener und schwächer und blieben nach 3 Minuten aus. Die grössere Herzspitze flimmerte 4 Minuten lang und erlahmte dann völlig.

Am 18. März dieses Jahres glückte es mir, bei einem grossen Jagdhunde eine Nervenverbindung zwischen Vorhöfen und Ventrikeln aufzufinden:

Mit der Absicht, alle Coronararterienäste der Kammerscheidewand zu unterbinden, präparirte ich den absteigenden Stamm der linken Coronaria frei. Hierzu musste ich eine Venenbrücke unterbinden, welche nahe dem Abgange der Circumflexa, quer über den absteigenden Arterienstamm ziehend, die beiden Begleitvenen verband. Da bemerkte ich unter der Vene noch einen zarten Strang quer über die Arterie gespannt; ich präparirte ihn vorsichtig frei und unterband ihn. — Sogleich änderten die Ventrikel ihre Pulsfrequenz. Während sie zuvor in regelmässiger Folge etwas frequent, gleich häufig mit den Vorhöfen, geschlagen hatten, sank die Pulsfrequenz der Kammern plötzlich auf etwa 40 Schläge in 1 Minute. Dabei war der Puls unregelmässig: zuweilen, etwa jede ½ Minute erfolgten 3 bis 4 schnellere Schläge, sodann wieder eine Reihe seltener. Der linke Ventrikel contrahirte sich unvollkommener als der rechte, aber beide schlugen nicht mehr so energisch wie vor der Pulsverlangsamung. Die Vorhöfe bewahrten die anfängliche hohe Frequenz von 160 Pulsen pro 1 Minute. — Dies Verhalten erhielt sich bis zu dem 1 Stunde danach durch Circumflexa-Ligatur herbeigeführten Flimmertode des Herzens.

Den ligirten Nerven mit Umgebung haben wir ausgeschnitten und in Flemming'sche Lösung gelegt. Darauf hatte Herr cand. med. G. Schmidt (welcher gerade die Veränderungen der

Herzganglien durch Chloroform untersuchte die Güte, dies Nervenbündel nach Mark'scher Methode zu behandeln, mit Haematoxylin zu färben. Einen dieser Schnitte wählte ich aus. Prof. Tavel war so freundlich denselben zu photographiren. Ich danke auch an dieser Stelle meinem verehrten Collegen, der in seinem mustergiltig eingerichteten bakteriologischen Institute auch vortreffliche Räume und Apparate zur Mikrophotographie besitzt.

Die nachfolgende Fig. 3 gibt die Originalphotographie getreu wieder.

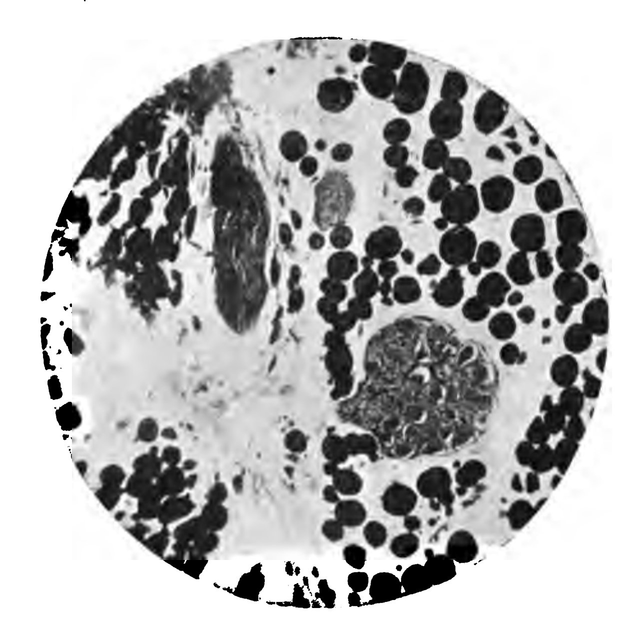


Fig. 3.

Ganglienhaufen und schräg durchschnittenes Nervenbündel aus dem Herzen eines Hundes. Der Strang überbrückte nahe dem Ursprunge der Art. coronaria circumflexa den absteigenden Stamm der vorderen Coronararterie und vermittelte die Pulsübertragung von den Vorhöfen zu den Kammern.

Bisher ist es mir nicht gelungen, an anderen Hunden eine ähnlich wirkende Nervenbrücke aufzufinden.

Ebenso wie die Coronargefässe mögen auch die Nerven in ihrem Verlaufe bei Hunden ausserordentlich variiren. Vielleicht sind die Hunde gekreuzter Rassen, wie wir sie in den Instituten

erhalten, ganz besonders unregelmässig mit Nerven versorgt. Dies betont auch Lim Boon Keng in seiner sehr verdienstvollen anatomischen Untersuchung der Nerven des Hundeherzens[1]).

W. Vignal[2]) hat auch bei Menschen die Vertheilung der Herznerven in einer gründlichen Abhandlung beschrieben. Er erwähnt ausser groben Zweigen, welche die Nervenplexus der Kammern und Vorkammern verbinden, auch zahlreiche kleine Zweige in den tieferen Theilen der Atrio-Ventricular-Furche.

»Les branches des plexus coronaires émettent, même dans les portions supérieures, un grand nombre de rameaux qui pénètrent de suite en dessus du péricarde visceral et ceux-ci en se divisant de nouveau et en s'anastomosant avec des rameaux voisins, forment, au-dessous de celui-ci, un plexus à mailles allongées, qui envoie dans les plans musculaires un nombre considérable de petites branches. Sur le tiers supérieur de ce plexus, principalement sur les petites branches, on rencontre, outre les ganglions superficiels déjà décrits par Remak, un nombre considérable d'autres plus petits, qui deviennent de moins en moins abondants à mesure que l'on s'approche de la pointe du coeur, et qui disparaissent presque totalement, environ au point de naissance du *deuxième tiers du ventricule*[3]) J'ai dit presque totalement, car les nerfs proches des gros vaisseaux partent des ganglions sur toute la moitié supérieure du ventricule.« (p. 927.)

Es wird wohl heutzutage kaum mehr bezweifelt, dass ein Netz feinster Nervenfäden die Herzmuskelfasern umspinnt. Ueber die Endigungsart gehen die Meinungen noch auseinander.

Nach meinen physiologischen Erfahrungen fühle ich mich genöthigt, anzunehmen, dass diese Nervennetze den Charakter von nervösen Centralorganen haben.

---

1) Journ. of Physiol. 1893, Vol. XIV p. 466—482.

2) Recherches sur l'Appareil ganglionnaire du coeur des vertébrés. Arch. de Physiol. norm. et path. 1881, p. 926.

3) Es ist sicherlich ein nicht bedeutungsloses Zusammentreffen, dass in der Höhe des Herzens an der Kammerscheidewand, wo der Herzstich tödtet, die Ganglien enden. Vielleicht strahlen von dort die »Muskelneurone« (Paul Schultz) aus.

Dort werden die auf die Kammer übertragenen Impulse mit grosser Geschwindigkeit allen Theilen des Muskelnetzes zugeführt, so dass sich dieses ziemlich gleichzeitig um seinen blutigen Inhalt contrahirt und so die Masse in die Arterien wirft. Ein Theil der sympathischen Fasern versorgt die Coronargefässe. Diese strahlen, nach bisherigen Erfahrungen, von einfachem (Hund) oder mehrfachem (Kaninchen) Gefässnervencentrum aus, dessen Erregung die Coronararterien so verengen kann, dass die »Muskelneurone« anämisch gegelähmt werden. Die Muskelfasernetze werden frei und gerathen in ungeordnete wilde Bewegung.

Hiernach müssen wir annehmen, dass die Muskelfasern des Herzens in viel höherem Maasse als die gewöhnlichen quergestreiften Muskeln geneigt sind in fibrille Zuckungen zu gerathen, wenn ihre Nervenverbindungen zerstört sind. Die Herznerven müssen also in erster Linie hemmend auf die Herzmuskulatur wirken. Der »besondere Fall von Hemmungswirkung«, den Michael Foster[1]) bei elektrischer Reizung des Herzens von Helix pomatia fand, das ihm weder Ganglien noch Nerven zu enthalten schien, würde hier verallgemeinert sein.

So würde es auch verständlich, weshalb das Herz nicht tetanisirt werden kann, sondern unter dem Einflusse elektrischer Reize entweder nur erregbarer wird, so dass der seine natürliche Pulsation auslösende innere Stoffwechsel hinreichend wird, um häufigere Bewegungen auszulösen, wie dies etwa Wärme oder Aether thun, oder dass unter heftigen Erregungseinflüssen (starken Tetanisirungen) sein coordinirendes Nervensystem vorübergehend oder dauernd gelähmt wird.

In der That habe ich schon Rossbach (1874) in der physiologischen Anstalt zu Leipzig gezeigt, dass Froschherzen in einen Zustand der Unerregbarkeit gerathen können, aus dem stärkste elektrische Reize sie nicht zu wecken vermögen. Durch Erwärmen und Ausspülen mit schwach alkalischen Flüssigkeiten konnten wir solche Präparate wieder erregbar machen. Später habe ich an den Froschherzen, mit denen Fräulein Dr. Julia Brinck hier arbeitete (1889), ähnliche Lähmungserscheinungen gesehen,

1) Pflügers Archiv 1872, Bd. 5 S. 191.

als die Herzen stark abgekühlt, oder mit dem Bacillus virescens behandelt waren.

Ich habe oben (S. 556) schon einen Versuch beschrieben, in welchem das schlagende Herz eines winterschlafenden Murmelthieres von stärksten elektrischen Strömen gar nicht beeinflusst wurde.

Danach darf ich die Sätze aufstellen:

1. Das Herz ist durch mechanische und elektrische Antriebe nicht zum Pulsiren zu bringen.
2. Die centrifugalen Herznerven wirken wesentlich regulatorisch.

Welche Bedeutung hat nach alledem der beherzigenswerthe Satz von Engelmann, welcher S. 567 durch den Druck hervorgehoben ist? Dort heisst es: betr. des Ursprunges der Herzreize »muss der Hypothese der Vorzug gegeben werden, welche von allen, und nicht blos von einem Theile der zu erklärenden Fälle Rechenschaft ablegt.«

Folgende Eigenschaften müssen, nach unseren bisherigen Erfahrungen, von den Vertretern der myogenen Herzpulstheorie dem Herzmuskel zugeschrieben werden:

1. Er zuckt nur maximal (Bowditch, Kronecker und Stirling).

2. Er ist, während er sich zusammenzieht und, wenn abgekühlt, auch längere Zeit nach dem Pulse nicht erregbar. (Kronecker und Stirling, Marey, Engelmann.)

3. Er kann nicht in Tetanus versetzt werden (Kronecker und Stirling).

4. Er summirt latent Erregungen, wie ein Reflexorganismus (v. Basch, Kaiser).

5. Er ruht normaler Weise niemals längere Zeit.

6. Er bewegt sich normaler Weise nur rhythmisch.

7. Er bewegt sich automatisch (Luciani, Merunowicz, His, Krehl und Romberg).

8. Der embryonale Vorhofmuskel besitzt vorzugsweise Automatie, der Kammermuskel wesentlich Irritabilität (Fano).

9. Er contrahirt sich, nach Abtrennung von centralen Theilen, periodisch (Luciani).

10. Er leitet die Erregungen normaler Weise nur in einer Richtung (Engelmann).

11. Er wird auch durch schwache Muscarindosen gelähmt (Gaskell, His).

12. Er wird durch Erregung eines seiner Nerven (Vagus) gehemmt (E. H. Weber), d. h. »anabolisch« (Gaskell) resp. »assimilatorisch« (Hering, Loewit, Biedermann) verändert.

13. Er empfindet (Fano, His und Romberg).

14. Er geräth in fibrilläre Zuckungen (beim Hundeherzen dauernd):

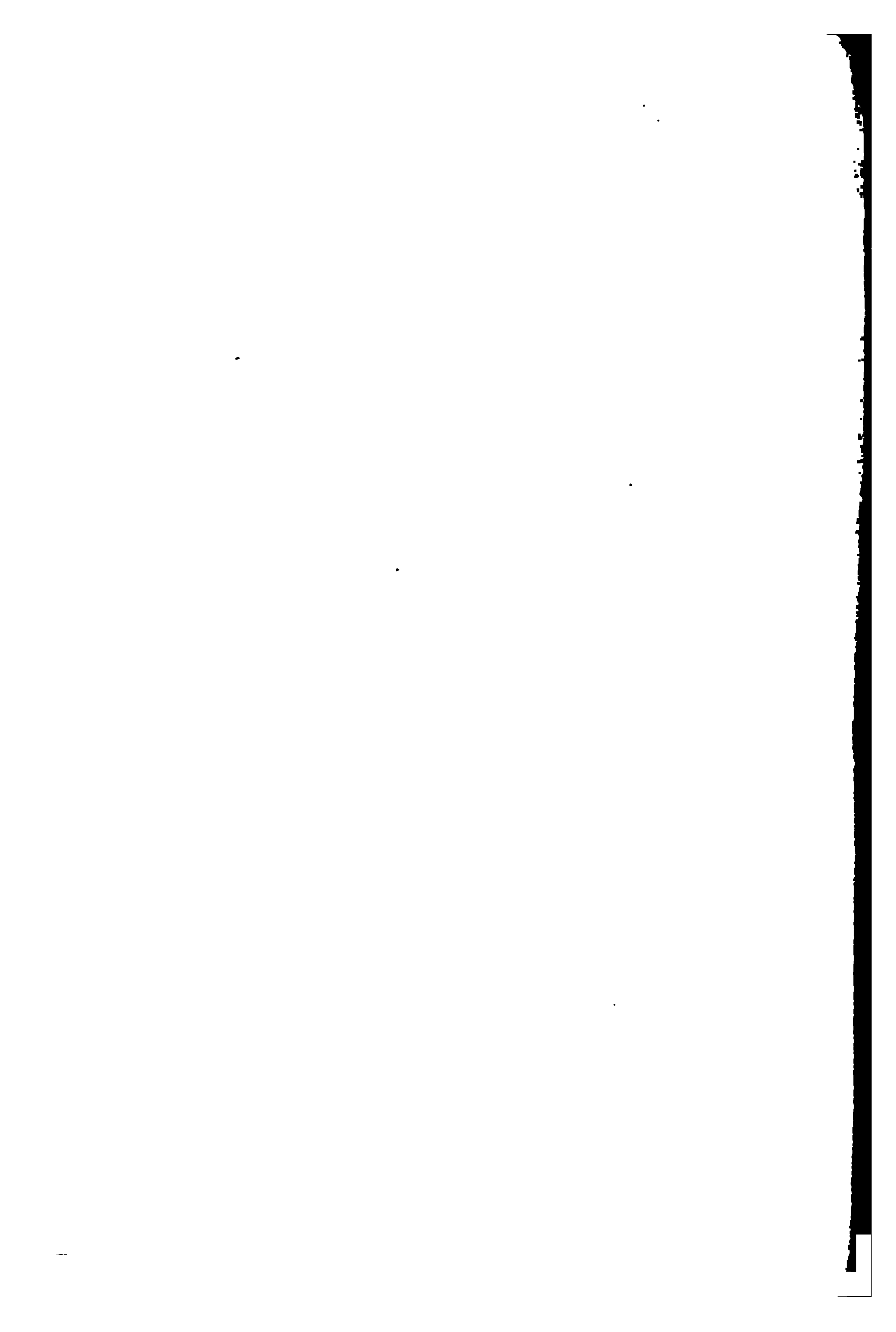
a) durch Tetanisirung,
b) durch einen Nadelstich,
c) durch secundenlange Anämie,
d) durch Abkühlung auf 25° (beim Hundeherzen),
e) durch Chloroform und einige andere Gifte.

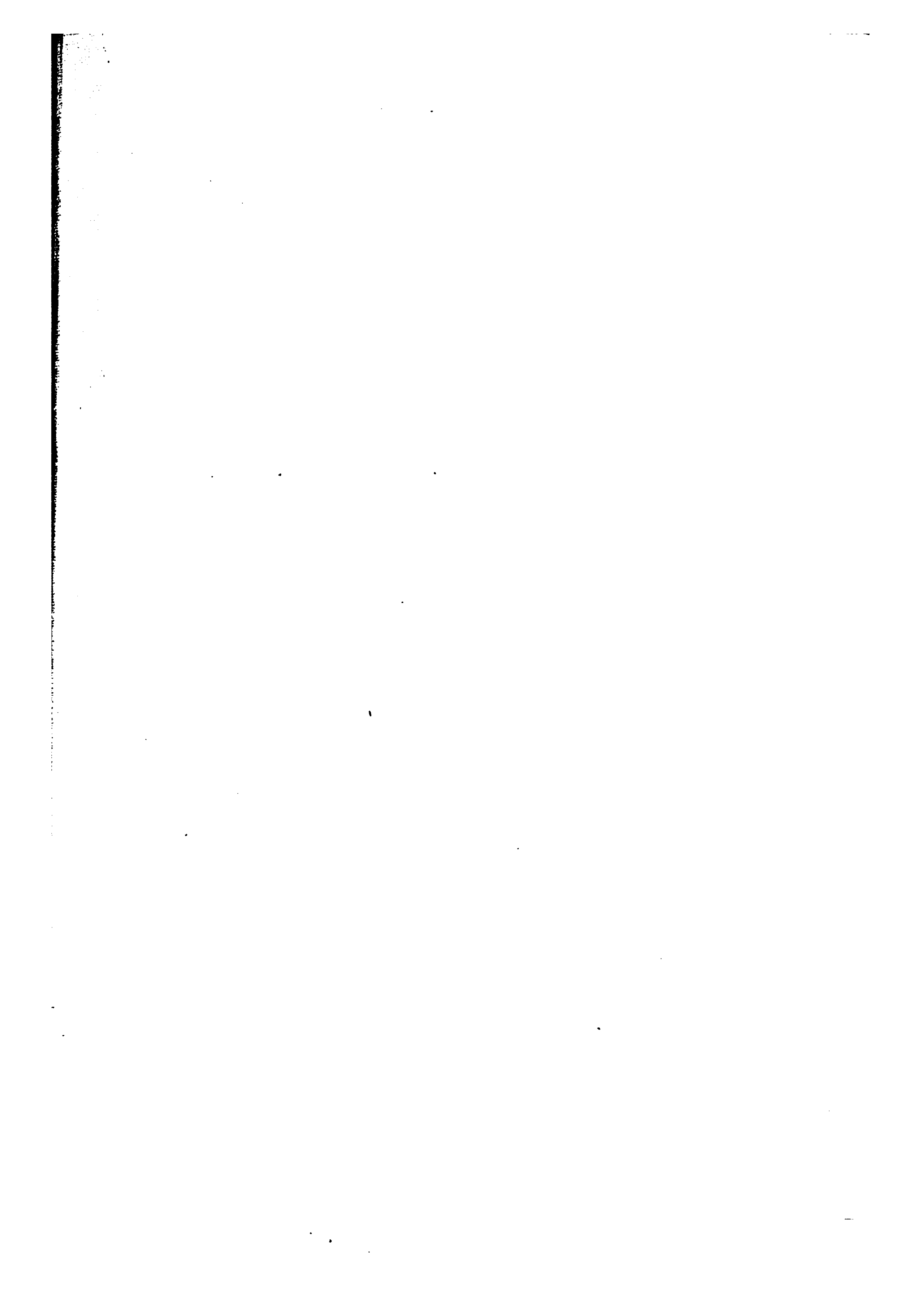
Es scheint mir nach alledem nicht möglich, die Theorie vom myogenen Herzpulse als erwiesen anzuerkennen.

September 1897.

Corrigenda.

Auf Seite 431 Zeile 7 v. o. ist das Wort: »oft« zu streichen.





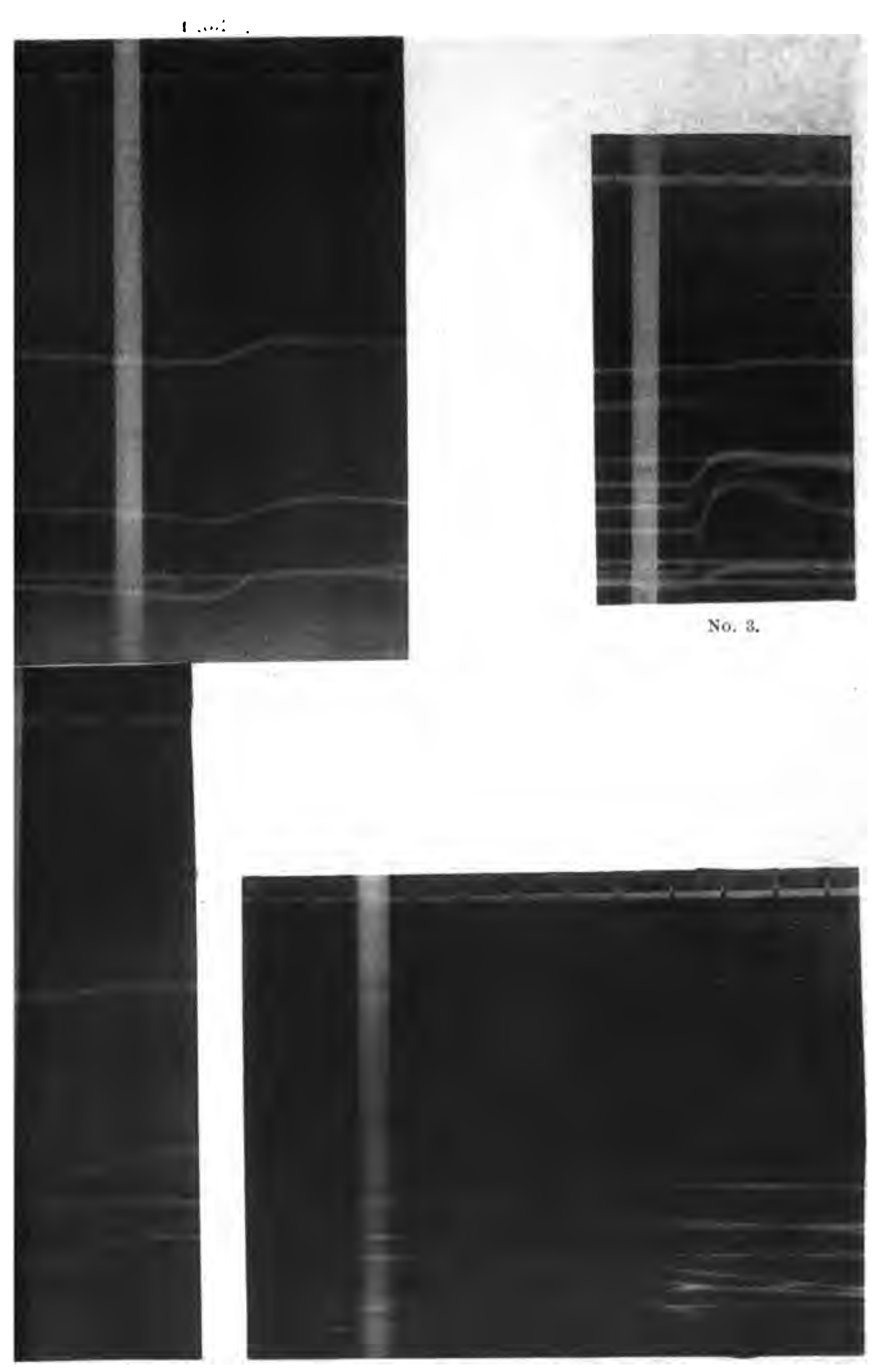
No. 1.



No. 2.

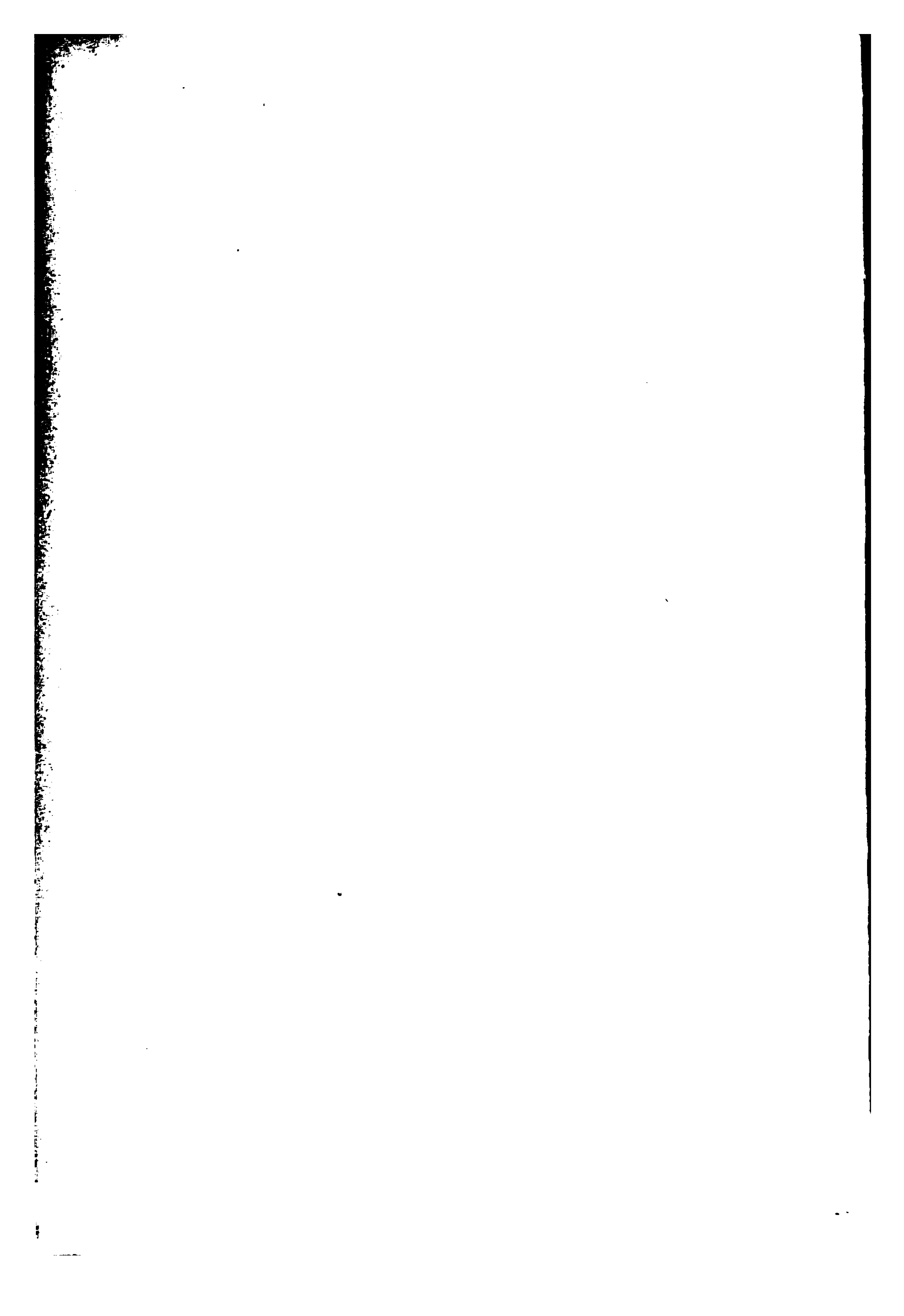
Druck von R. Oldenbourg in München und Leipzig.

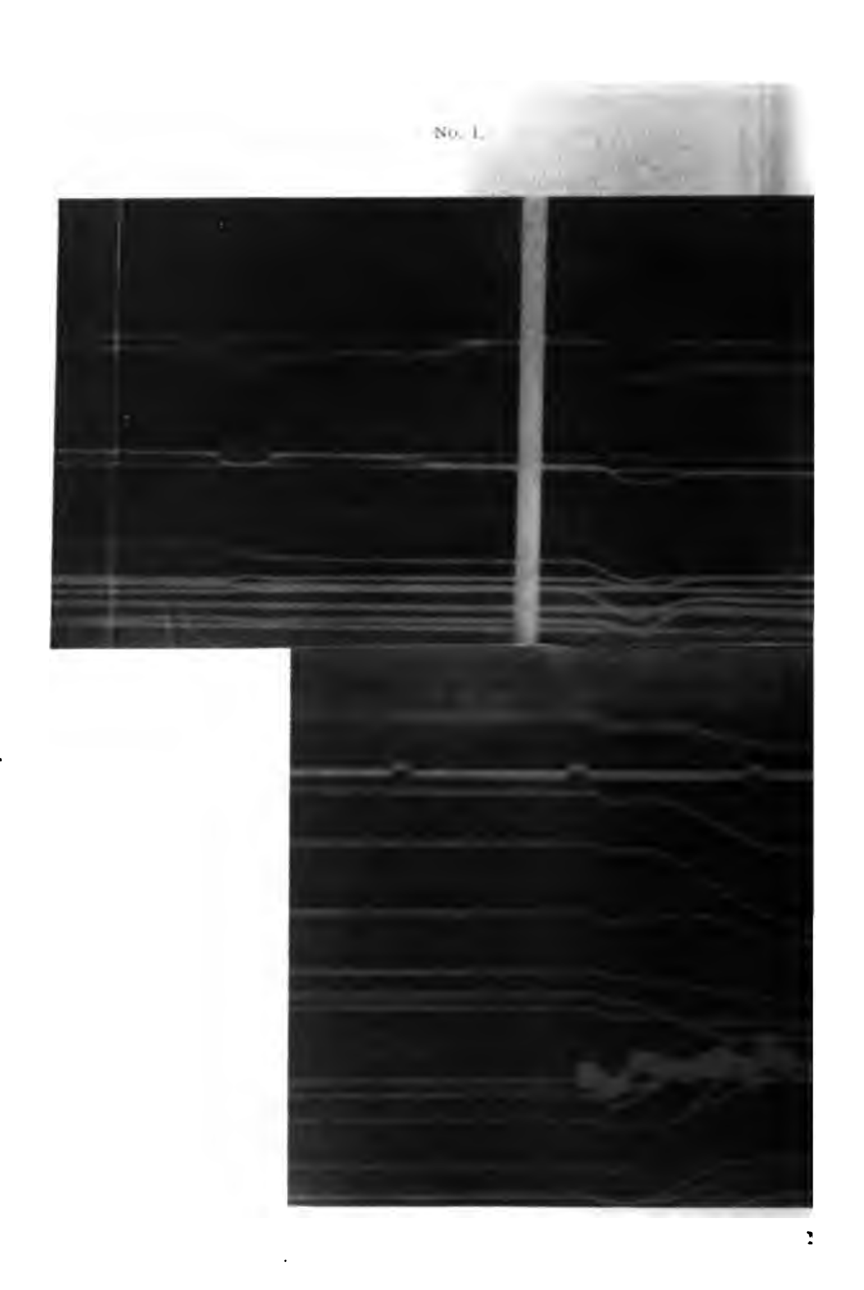
Tafel I.



No. 3.

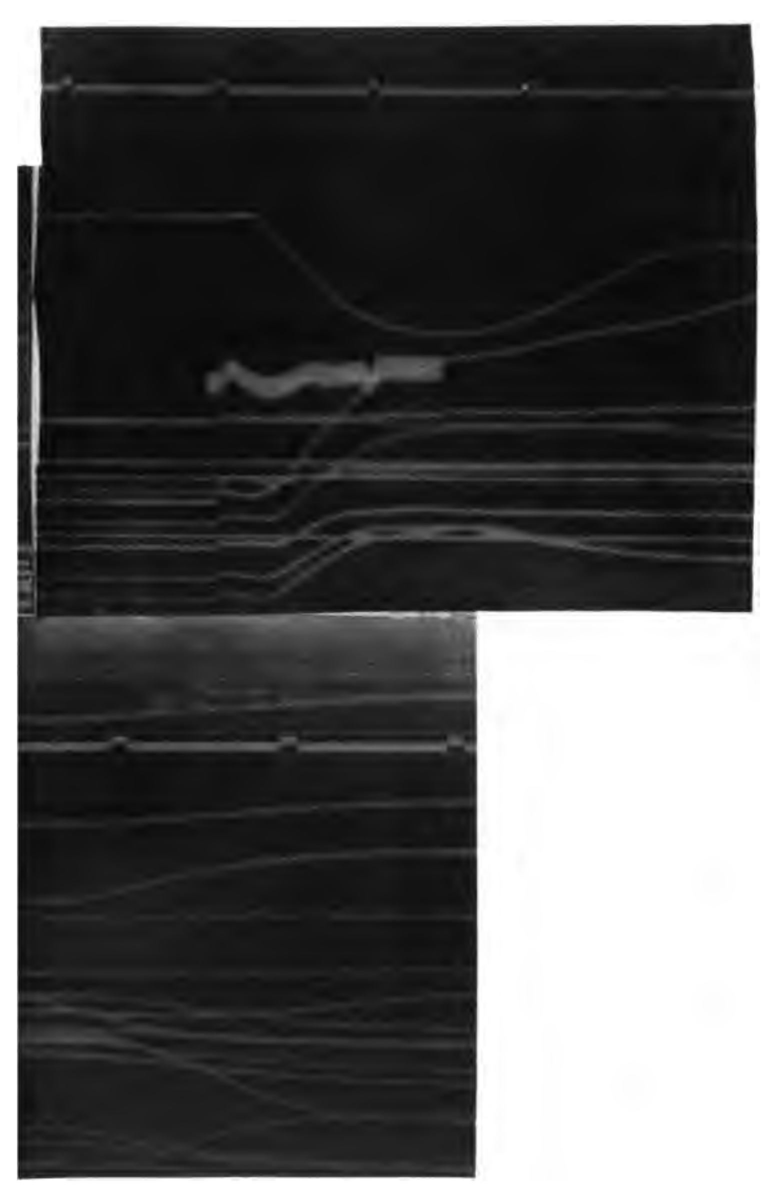
No. 4.





Verlag von R. Oldenbourg, München und Leipzig.

No. 2.



3.





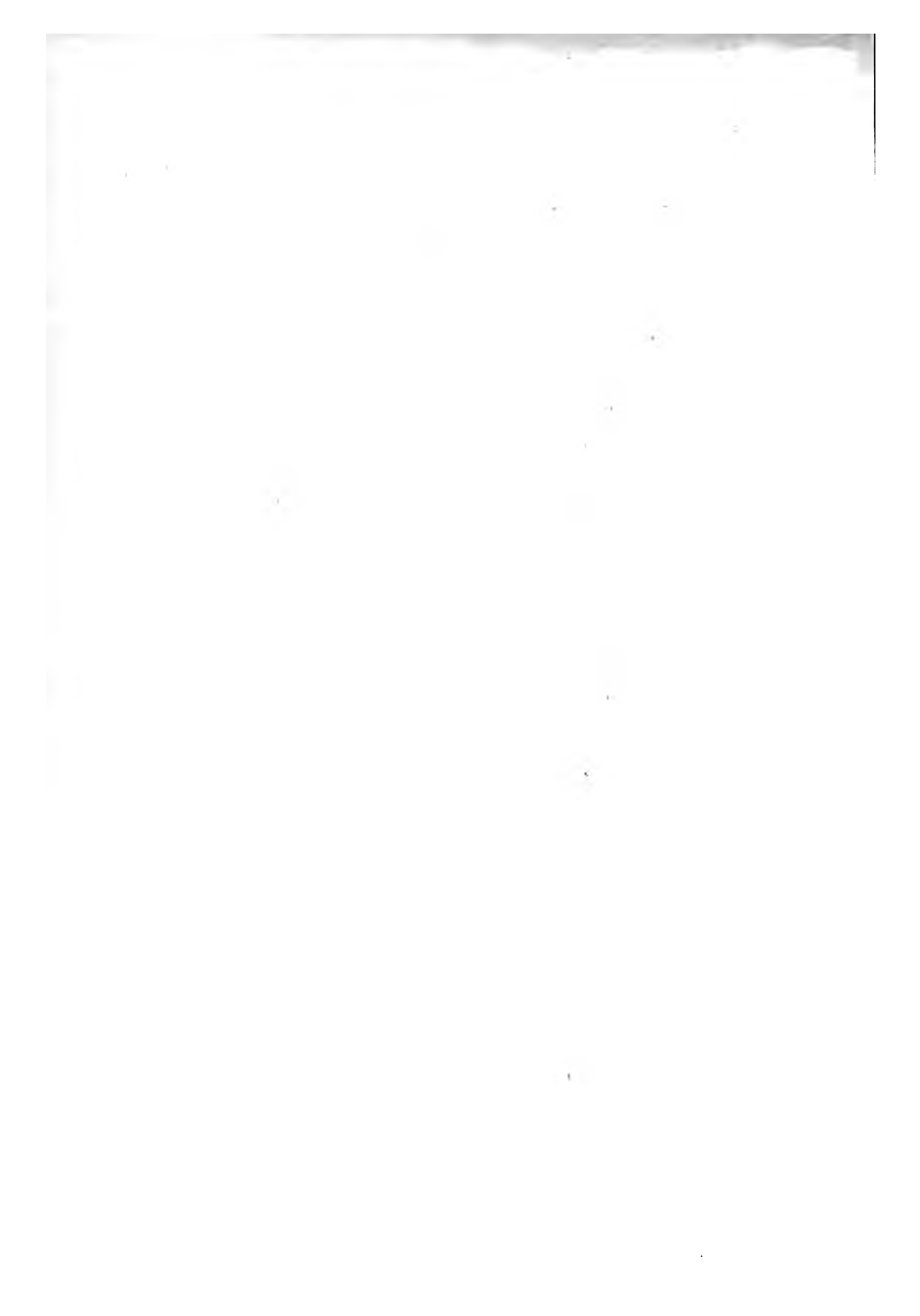


Fig. 1. Salamanderlarve.
Epidermis.



Fig. 4. Sa
C

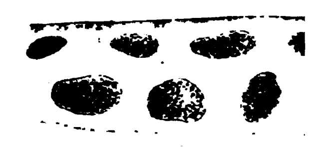


Fig. 2. Salamander, erwachsen.
Epidermis.

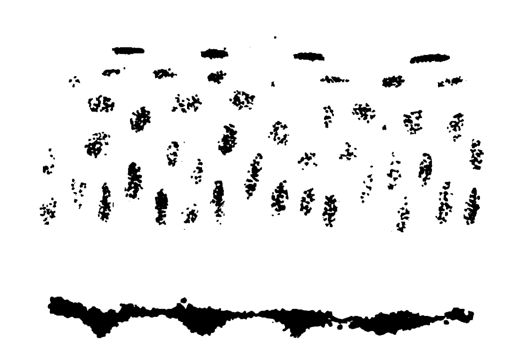


Fig. 5. Trito
C

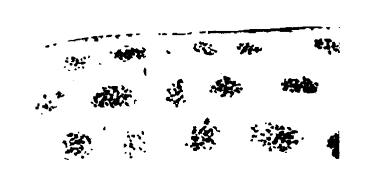


Fig. 3. Mensch, erwachsen.
Epidermis.

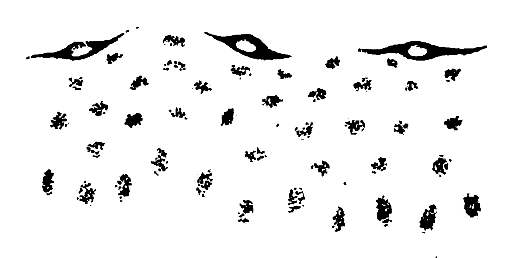


Fig. 6.
C



E. Kretz gez.

Tafel IV.

ialamander, erwachsen.
Corneaepithel.

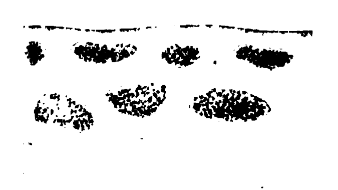


Fig. 7. Hund, jung.
Corneaepithel.

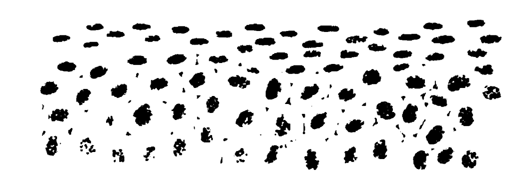
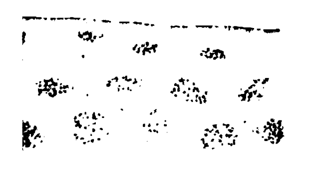


Fig. 8. Triton cristatus, erwachsen.
Conjunctivaepithel.

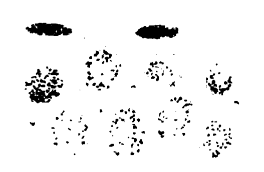
n cristatus, erwachsen.
orneaepithel.

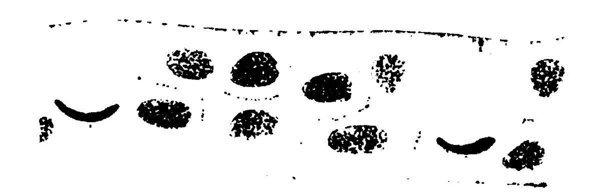




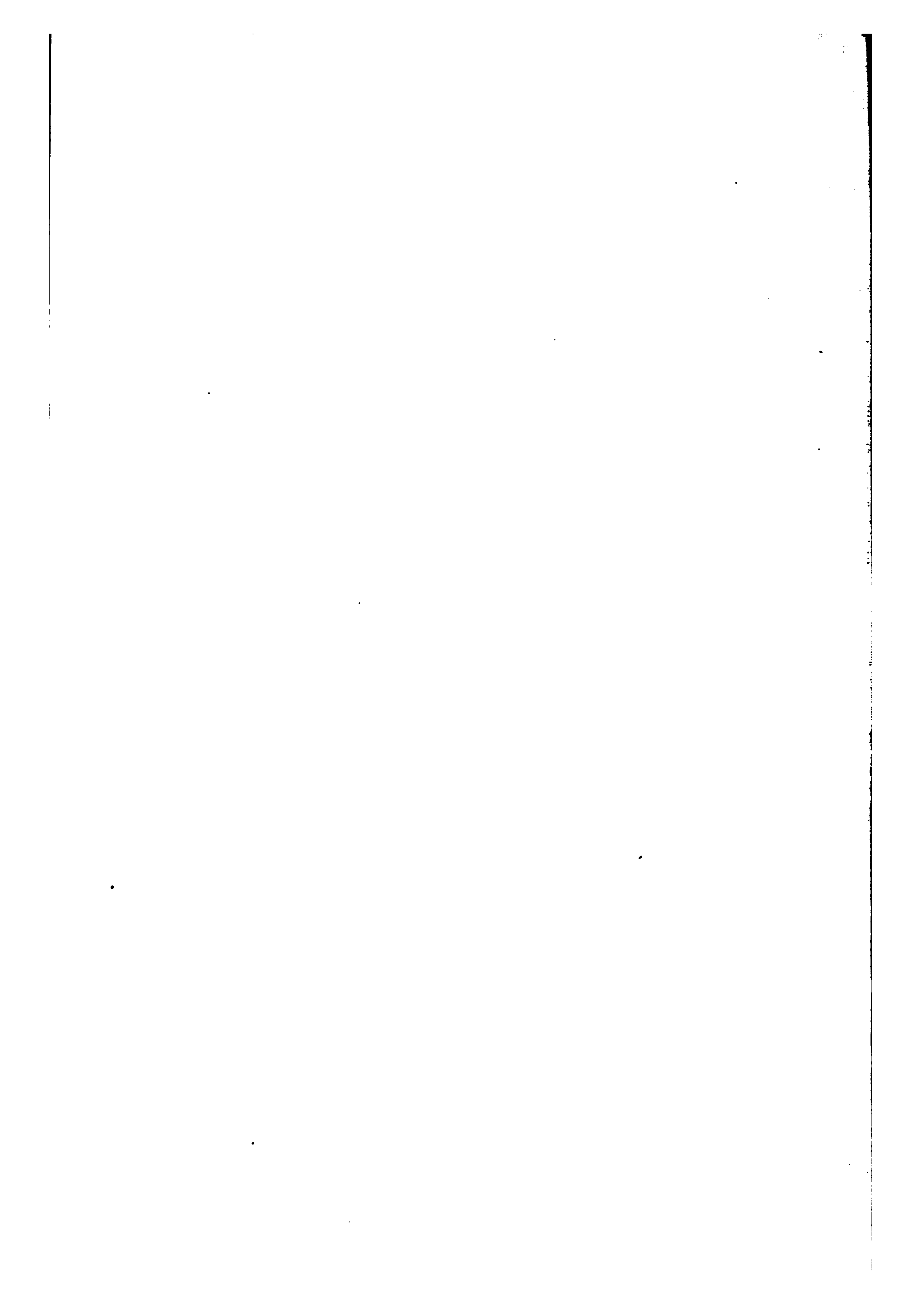
rosch, erwachsen.
meaepithel.

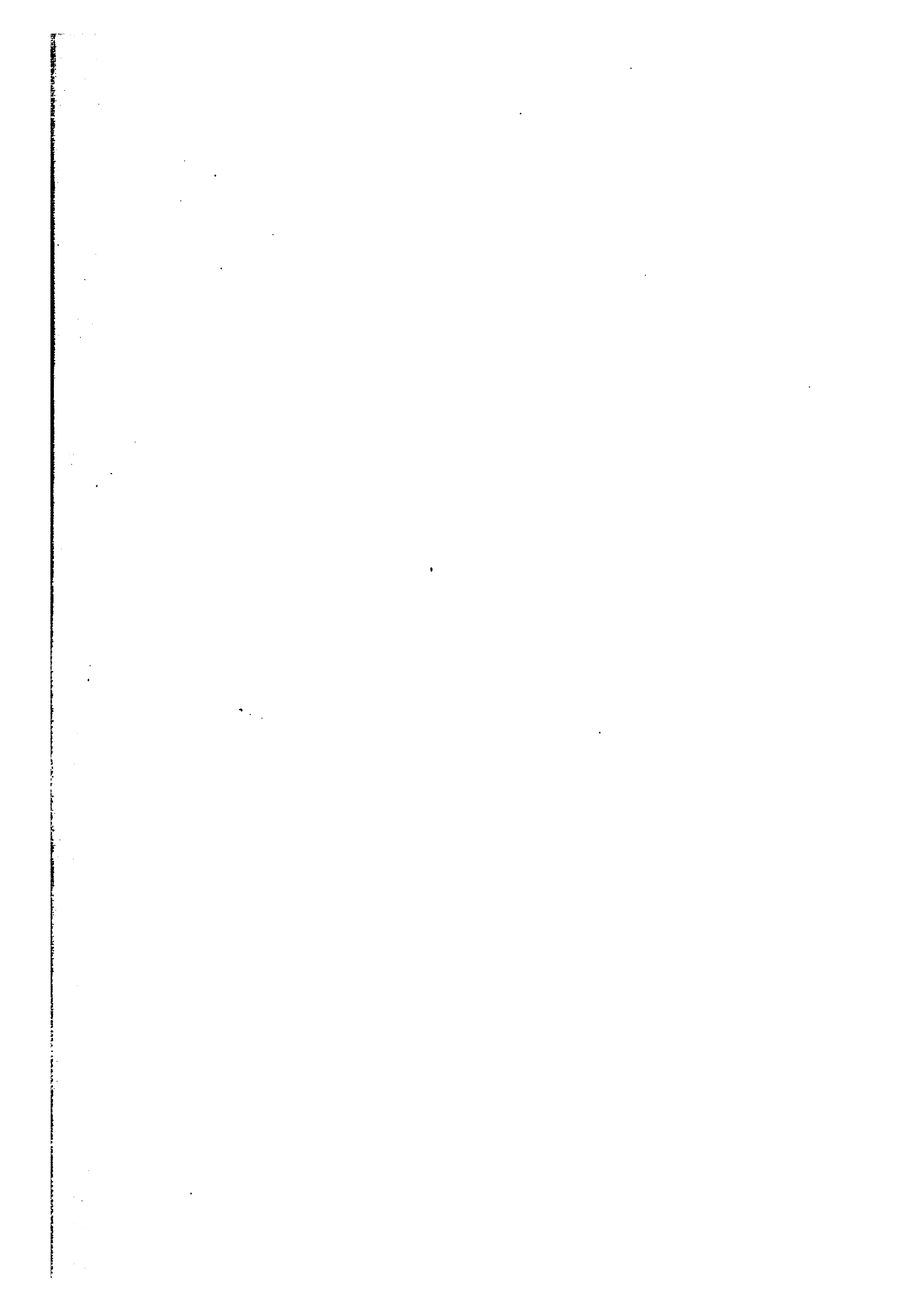
Fig. 9. Kaninchen, alt.
Conjunctivaepithel

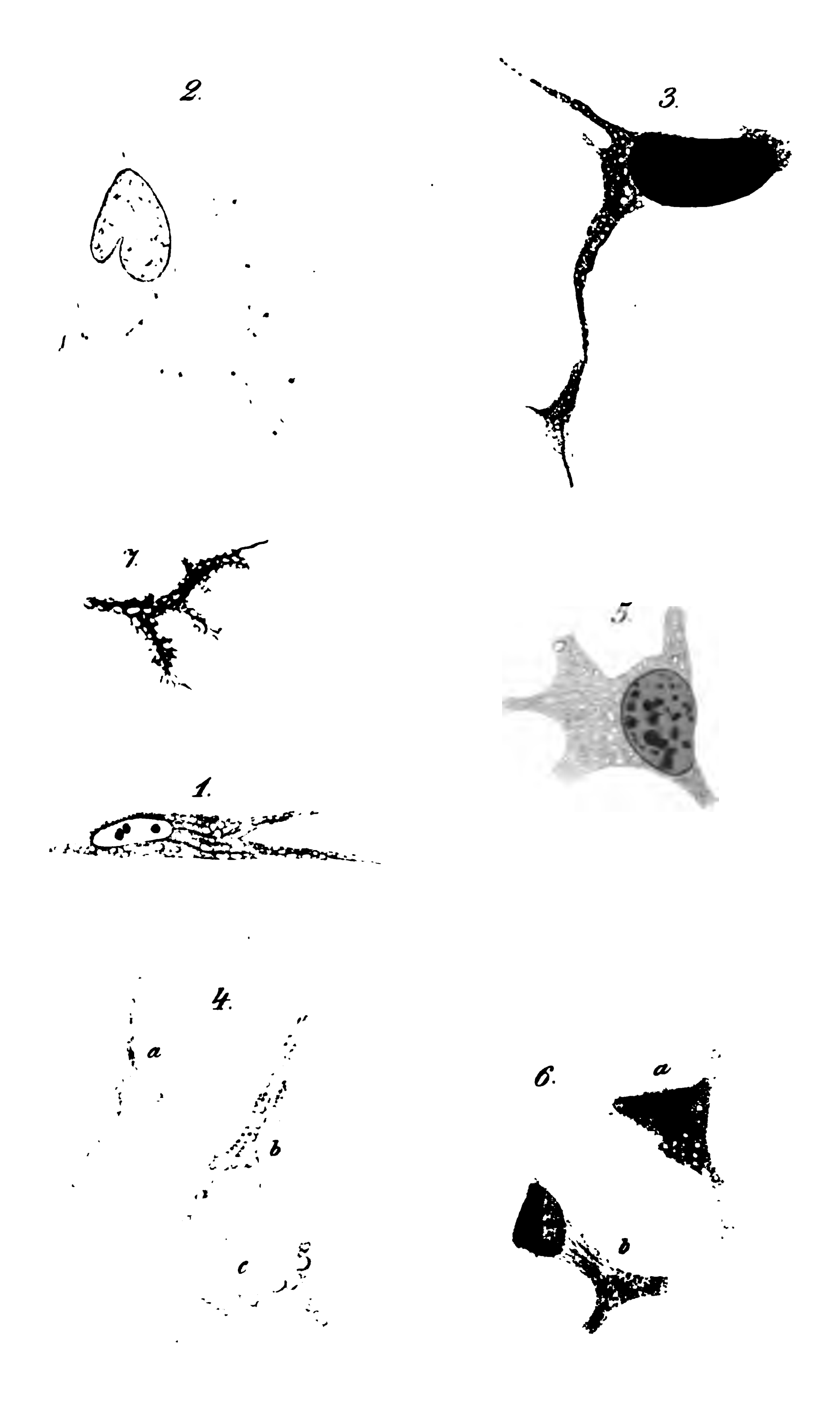




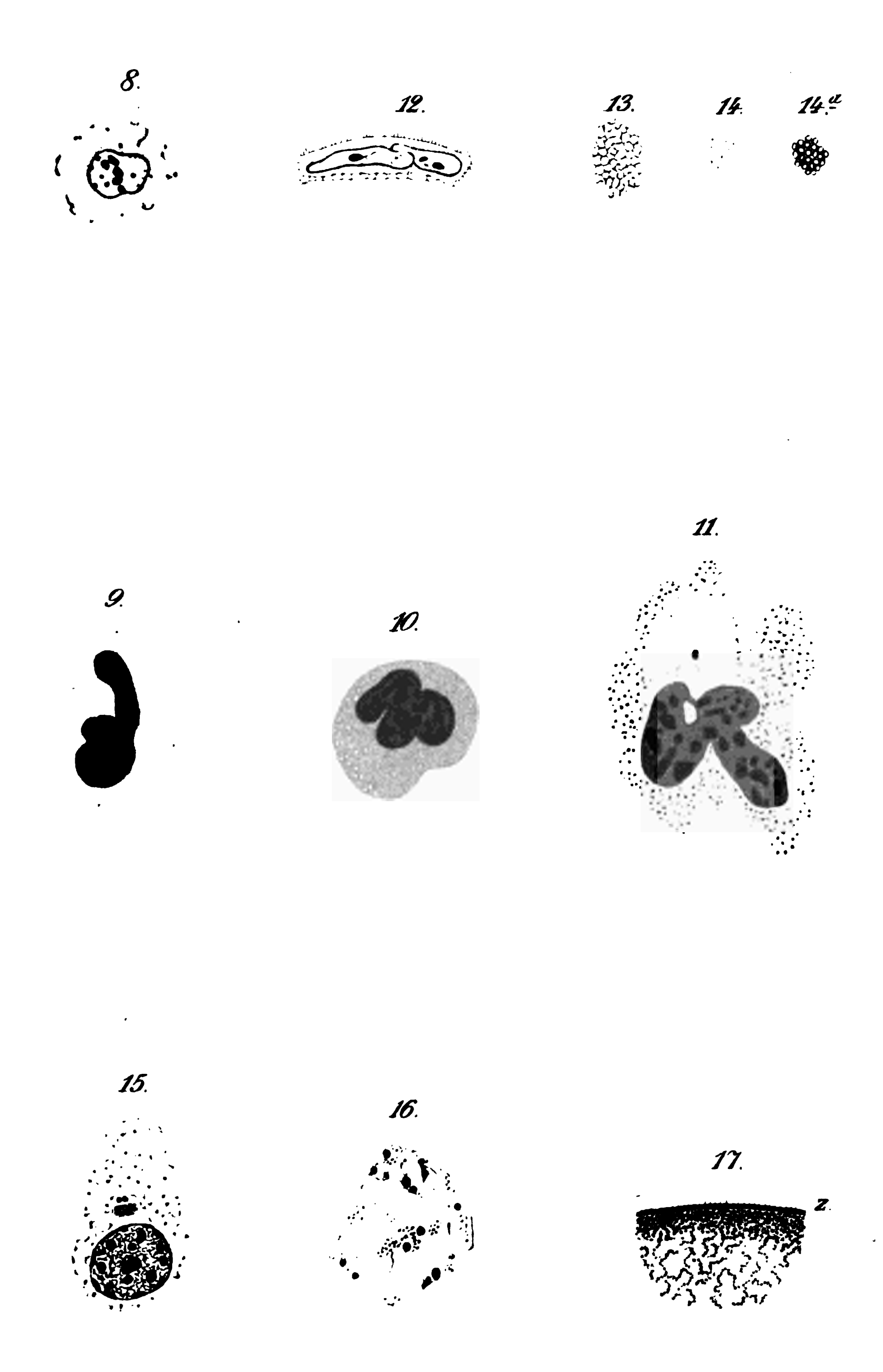
C. Kranf l

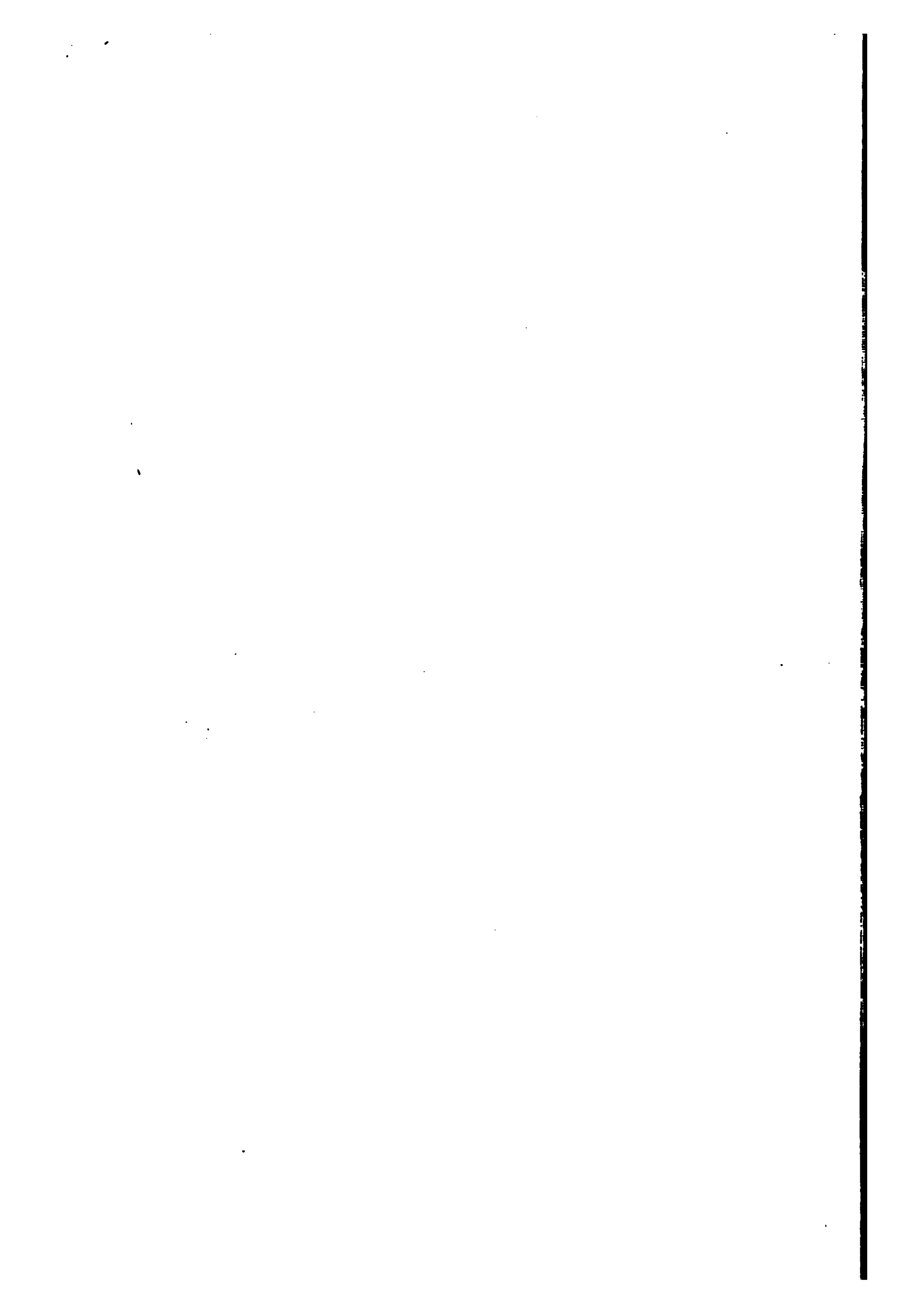


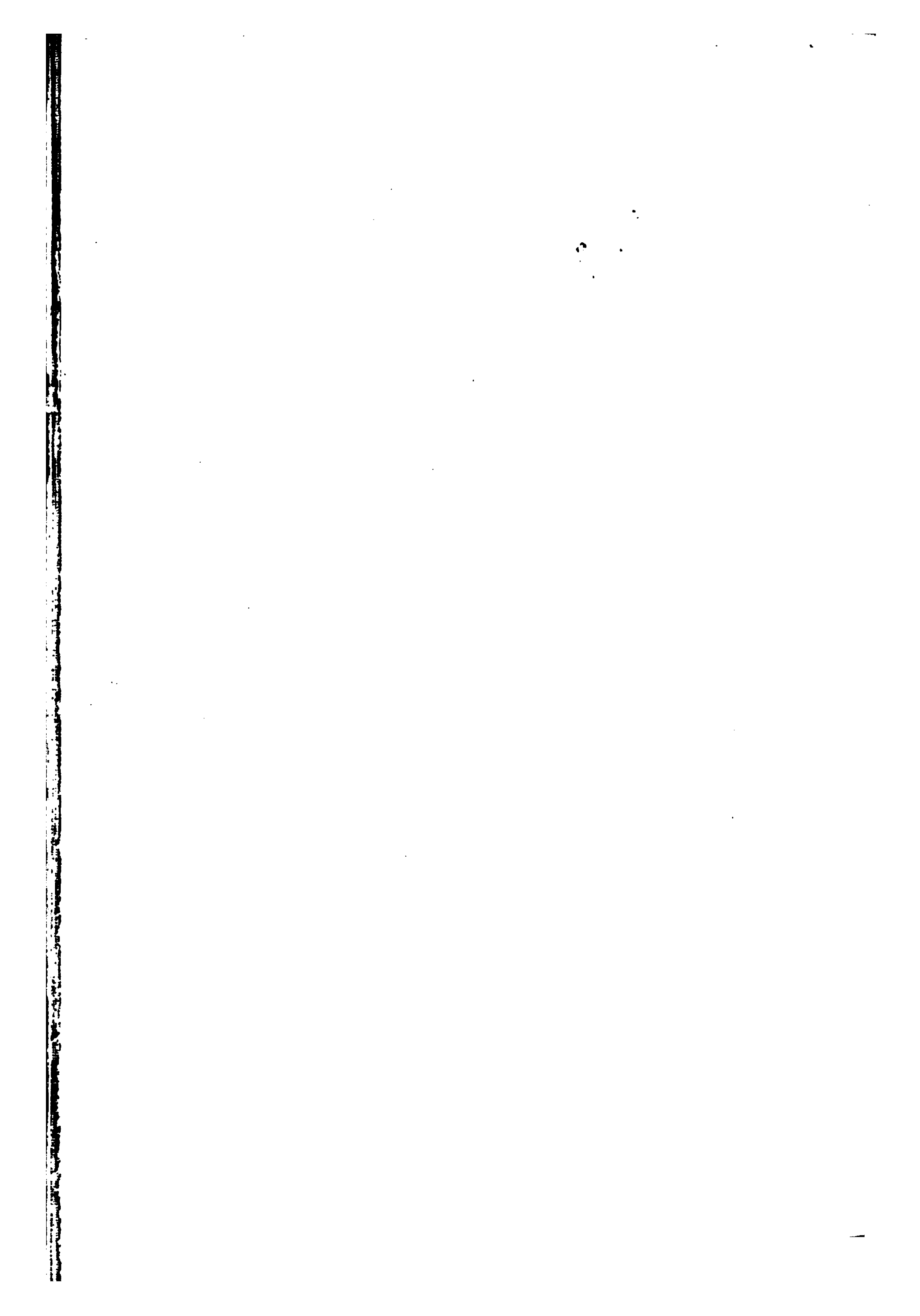


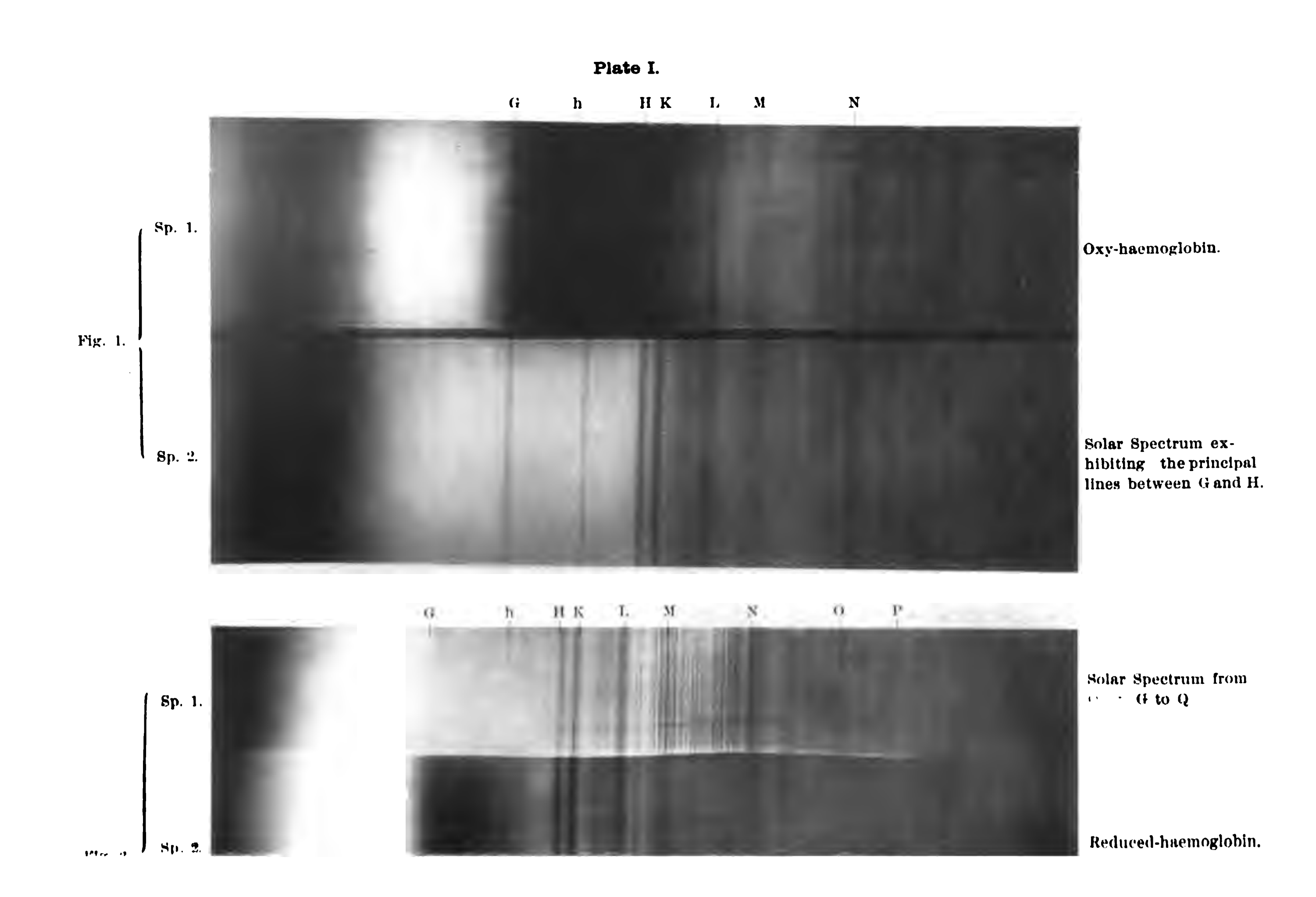


W. Flemming gez. C. Krapf lith.


8.
12.
13.
14.
14.a
9.
10.
11.
15.
16.
17.
z






Plate I.
G h H K L M N
Sp. 1.
Oxy-haemoglobin.
Fig. 1.
Sp. 2.
Solar Spectrum exhibiting the principal lines between G and H.
G h H K L M N O P
Sp. 1.
Solar Spectrum from G to Q
Sp. 2.
Reduced-haemoglobin.

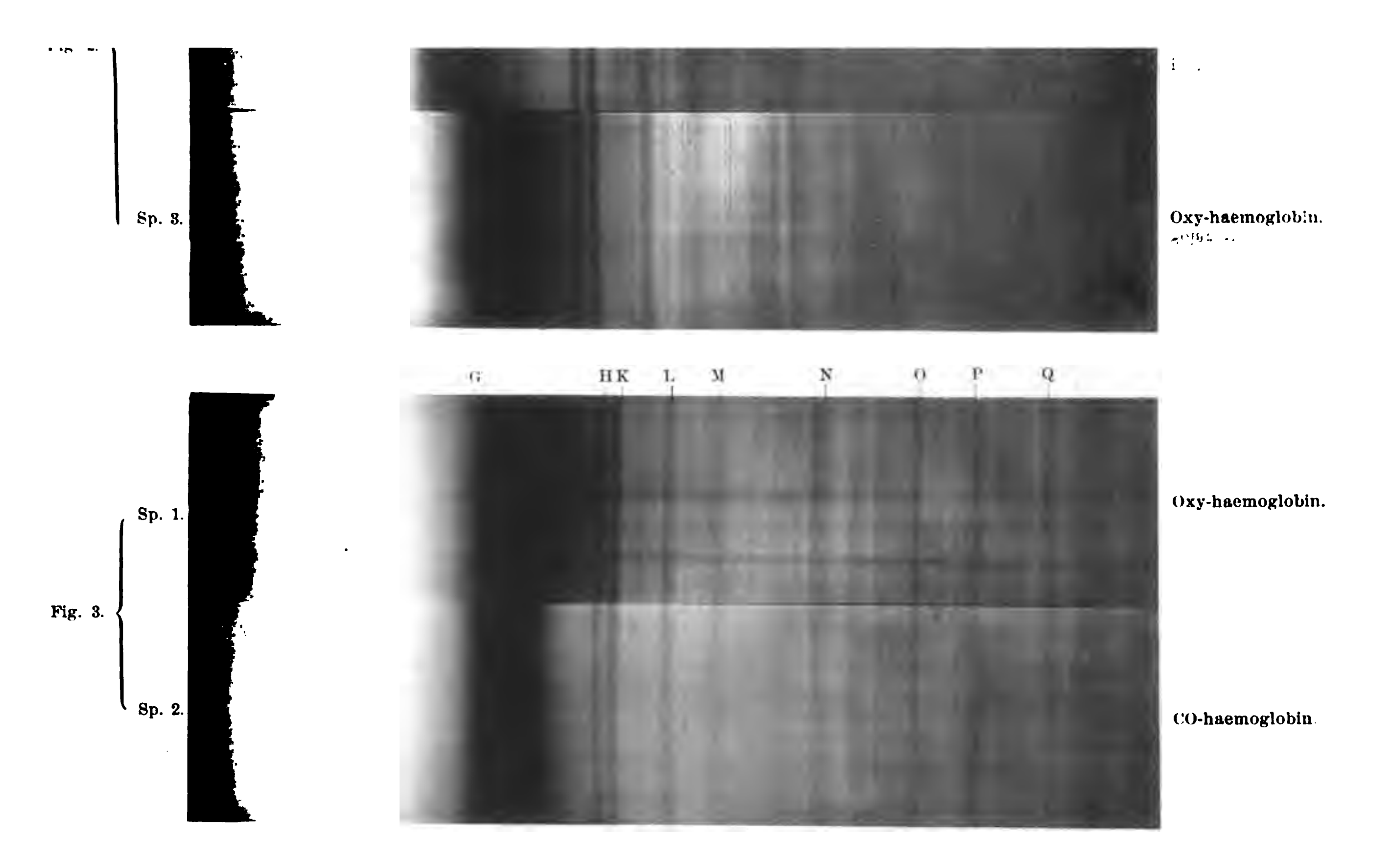


Fig. 3.

Druck u. Verlag von R. Oldenbourg in München und Leipzig.

